

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr. LEMA TAVLI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TEZİN ADI:

İNVAZİV DUKTAL MEME KARSİNOMLARINDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL  
İNTERSELÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-1, VASKÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-  
1, SİKLİN D1 VE KATEPSİN D EKSPRESYONUNUN AKSİLLER LENF NODU  
METASTAZLARI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

ÖZGÜR KÜLAHCI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. SALİM GÜNGÖR

KONYA 2010

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr. LEMA TAVLI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TEZİN ADI:

İNVAZİV DUKTAL MEME KARSİNOMLARINDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL  
İNTERSELÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-1, VASKÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-  
1, SİKLİN D1 VE KATEPSİN D EKSPRESYONUNUN AKSİLLER LENF NODU  
METASTAZLARI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

ÖZGÜR KÜLAHCI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. SALİM GÜNGÖR

KONYA 2010

Not: Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü  
fonunca 09202070 kodlu proje olarak desteklenmektedir.

## İÇİNDEKİLER:

İçindekiler .....	i
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	ii
Resimler Dizini.....	iii
Tablolar Dizini.....	vi
Grafik Dizini.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Embriyoloji.....	4
2.3. Histoloji.....	5
2.4. Meme bezinin immunhistokimyasal özellikleri.....	6
2.5. Memenin yapı ve fonksiyonunu etkileyen hormonlar.....	6
2.6. Meme tümörlerinin sınıflaması.....	6
2.7. Meme kanserinde risk faktörleri.....	13
2.8. Etyoloji ve patogenez.....	15
2.9. Meme tümörlerinde prognostik faktörler.....	16
2.10. İCAM-1 ve VCAM-1.....	25
2.11. Siklin D1.....	28
2.12. Katepsin D.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
3.1. Olgu Seçimi .....	32
3.2. İmmünohistokimyasal boyama.....	33
3.3. İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi .....	34
3.4. İstatistiksel analiz.....	35
4. BULGULAR .....	36
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇLAR .....	51
7. ÖZET .....	53
8. ABSTRACT .....	54
9. KAYNAKLAR .....	56
10. TEŞEKKÜR .....	68

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:**

**İDK:** İnvaziv duktal karsinom

**İCAM-:1** İnterselüler adezyon molekülü-1

**VCAM-1:** Vasküler adezyon molekülü-1

**SD1:** Siklin D1

**KD:** Katepsin D

**İHK:** İmmünohistokimyasal

**DKİS:** Duktal karsinoma in situ

**ER:** Östrojen reseptörü

**PR:** Progesteron reseptörü

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**PAS:** Periodic acid schiff

**cm:** Santimetre

**mm:** Milimetre

**YIDK:** Yaygın intraduktal komponent

**AR:** Androjen reseptörü

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**İL-1:** İnterlökin 1

**VEGF:** Vasküler endotelyal gelişim faktör

**CDK:** Siklin bağımlı kinazlar

**MRM:** Modifiye radikal mastektomi

**H&E:** Hemotoksilen Eozin

**PBS:** Phosphate buffered saline

## **RESİMLER DİZİNİ:**

**Resim 4.1:** Memede tümör ve aksiller lenf nodu metastazı makroskopik görüntü

**Resim 4.2:** Memede invaziv duktal karsinom mikroskopik görüntü

**Resim 4.3:** İnvaziv duktal karsinom aksiller lenf nodu metastazı

**Resim 4.4:** İHK İCAM-1 pozitif sitoplazmik boyanma

**Resim 4.5:** İHK VCAM-1 pozitif sitoplazmik boyanma

**Resim 4.6:** İHK SD1 pozitif nükleer boyanma

**Resim 4.7:** İHK KD pozitif sitoplazmik boyanma

**Resim 4.8:** İHK ER pozitif nükleer boyanma

**Resim 4.9:** İHK PR pozitif nükleer boyanma

**Resim 4.10:** İHK cerb-B2 pozitif sitoplazmik membran boyanması

**Resim 4.11:** İHK negatif boyanma paterni

## **TABLolar DİZİNİ:**

**Tablo 2.1:** Meme kanserlerinde Modifiye Elston ve Ellis Grade'leme Şeması.

**Tablo 4.1:** Gruplarla metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasında ilişki

**Tablo 4.2:** Grup 1,2,3 ile KD boyanmasındaki arasında ilişki

**Tablo 4.3:** KD boyanması negatif ve pozitif gruplar ile metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu arasında ilişki

**Tablo 4.4:** VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla ER boyanması arasında ilişki

**Tablo 4.5:** VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla PR boyanması arasında ilişki

**Tablo 4.6:** İCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla cerb-B2 boyanması arasında ilişki

## **GRAFİK DİZİNİ:**

**Grafik 4.1:** KD boyanması negatif ve pozitif gruplar ile metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu arasında ilişki

## 1. GİRİŞ:

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30' unu oluşturmaktadır. Meme kanserlerin % 70-80' ini invaziv duktal karsinom (İDK) oluşturur. Meme kanseri 30 yaştan önce ender olup reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Bu artış, menopoz sonrasında daha düşük bir ivmeyle devam eder. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18' i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer kanserinden sonra ikinci; bazı yayınlarda erken tanı, gelişmiş tedavi ve takip yöntemleri sayesinde kolon kanserinden sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (1,2,3).

Tümörögenезis ve metastazların oluşması çok basamaklı bir olaydır ve tümör hücreleri ile vasküler endotel hücreleri arasındaki kompleks etkileşimleri de kapsamaktadır. Endotelyal hücre adezyon moleküllerinin tümör oluşumunda ve konak savunma mekanizmasında çok önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Başlıca adezyon molekülleri; interselüler adezyon molakülü-1 (İCAM-1), vasküler adezyon molakülü-1 (VCAM-1) ve E-Selektindir. Hücre adezyon molekülleri hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Hücre-hücre, hücre-hücre dışı matriks etkileşiminde çok önemlidir. Bu moleküller normal epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. Adezyon moleküllerinin artmış düzeyleri, kanser hücrelerinin primer tümörden uzaklaşmasını etkileyerek, kanser hücrelerinin göçüne katkıda bulunmakta ve uzak organ metastazlarına neden olabileceği görüşü savunulmaktadır. Bu da hastanın surveyini belirlemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (4). Buna karşılık adezyon moleküllerinin bulunması ve seviyesinin artması tümör hücrelerinin lökositler tarafından tanınıp yok edilmesi sonucu tümör baskılanır. Ayrıca tümör hücrelerinin ayrılıp metastaz yapabilme yeteneğini azalttığı düşünülmektedir (5).

Son yıllarda meme karsinomlarında önem kazanan modern adjuvan tedavi stratejileri arasında kemoterapötik ajanlar, hormon tedavisi, immunoterapi ajanları (ekzojen sitokinler, aşılarda ve monoklonal antikolarlar) ve deneysel ajanlar yer almaktadır (6,7).

Siklin D1 (SD1), 36kDa ağırlığında, siklin bağımlı kinazlar (CDK4 ve CDK6) ile aktif

enzim kompleksleri oluşturarak hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesini düzenleyen, G1 siklinler ailesine ait nükleer bir proteindir (8,9,10). SD1 proteininin hücre siklusunun ilerlemesinde kritik bir rolü vardır. Bu proteinin ekspresyonunun regülasyonunun bozulması, meme kanserini de içeren birçok malign tümöral gelişimden sorumlu tutulmaktadır (11,12). SD1' in majör insan onkogeni olması ve birçok meme kanserinde patojenik bir köşetaşı rolü oynaması nedeniyle, seçilmiş uygun tümörlerin gelecekte anti-SD1 tedavisinden yarar göreceği öngörülmektedir (13).

Katepsin D (KD), asidik pH' ta lizozomlar içinde matür aktif enzim şeklinde rol oynayan; kanser hücreleri, stromal reaktif hücreler ve makrofajlar tarafından sentezlenen lizozomal aspartil proteazdır. Bu proteinin stromal matriks ve bazal membranda bulunan proteoglikan maddeleri parçalayarak invazyon ve sonrasında metastazlarla tümör progresyonunu kolaylaştırmasının yanısıra, meme kanserli hastalarda yaşam süresini belirlemede prognostik değerinin de bulunabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur (14,15,16,17). KD' nin kuvvetli immünreaksiyon gösteren tümörlerin komşu in-situ duktal karsinom sahalarında kuvvetli immünreaksiyon olması, meme karsinomlarında KD ekspresyonunun prevaziv dönemde kazanılmış olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca KD, meme kanserli hastalarda sağkalım oranını belirlemede immünhistokimyasal (İHK) olarak kullanılabilir bir marker olup; klinik çalışmalar, meme kanseri hücrelerinde artmış KD düzeyinin erken rekürrens ve ölüm oranları ile ilgili bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermektedir (18).

Bu çalışma 153 adet İDK olgusunda yaş, sağ ya da sol meme yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, aksiller lenf nodu metastazı ve sayısı, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu, histolojik grade, multifokalite, duktal karsinoma in situ (DKİS), kadran yerleşimi patolojik parametrelerin tespiti sonrasında İHK yöntem ile belirlenen İCAM-1, VCAM-1, SD1, KD ve daha önceden İHK olarak boyanan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), cerbB-2 ekspresyonları ile ilişkilerini ve varsa birbirlerine olan üstünlüklerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. Anatomi:

Meme anterior torasik duvarda superfisyel fasia içinde tubuloalveolar tipte bezlerin oluşturduğu 15-20 lobdan meydana gelen, esas fonksiyonu yenidoğana süt temini olan meme dokusu, modifiye aksesuar bir ter bezidir (19,20). Ağırlığı 30 gr' dan az, 500 gr' dan fazla olabilir. Ağırlığı ve şeklini, dokunun çoğunu oluşturan yağ dokusu belirler (21). Normalde orta büyüklükteki bir meme laktasyon dışında 150-400 gram ağırlığında, 10-12 cm genişlikte ve 5-7 cm kalınlıktadır. Göğüs ön duvarında transvers ekseninde sternumun lateral kenarı ile orta aksiller hat arasında, vertikal ekseninde ise 2. ve 6. kostalar arasında yer alır (22). Santralinde 6. interkostal aralık hizasında meme başı ve bunun çevresinde pigmente bir alan olan areola bulunur (19). Meme dokusunun yaklaşık 3/4 kadarı pektoralis major, kalan 1/4' lük kısmı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde bulunur. Bazen küçük bir kısmı aksillaya doğru uzanarak Spence'in aksiller kuyruğu adını alır. Meme dokusu üzerini örten deriye "Cooper'in asıcı bağları" ile tutunur (22).

Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle, meme kanseri ve başlıca benign lezyonlar daha çok bu kadranda görülür.

Meme; arteria mamma interna, arteria mamma eksterna ve arteria interkostalisler ile beslenir. Venöz drenajı, vena mamma interna ve vena interkostalisler ile aksillaya doğru olur (22,23).

Memenin lenfatiklerinin kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler olmak üzere dört ana drenaj yolu vardır. Kutanöz lenfatikler, memenin superior, medial ve inferior kutanöz lenfatiklerinin çoğu, subareolar pleksus da dahil, aksillanın lateraline drene olur. Memenin alt sınırından rektus abdominalis kılıfındaki epigastrik pleksusa, buradan subdiafragmatik ve subperitoneal lenfatik pleksusa boşalır. Akım daha sonra karaciğere ve karın içindeki lenfatiklerle devam edebilir ve bu yolla meme kanseri metastazı karaciğere ulaşabilir (22).

Aksiller lenfatikler, memenin lenfatik akımının %75-97 kadarını alır. Aksilladaki lenf nodülleri 6 gruptur ve hepsi kostokorokoid fasianın altında yer alır. İnternal torasik lenfatikler, meme lenf akımının %3-25' ini taşır. Bu bölgeye ait lenfatik damarlar içe dönerek pektoralis major kasını ve interkostal kasları delip internal meme nodüllerine ulaşırlar. Posterior interkostal lenfatikler toraks içinde, kosta ve vertebraların birleşim yerlerinin önündeki posterior interkostal lenf nodüllerine açılır. Duysal inervasyonunu 2-6 ncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları sağlar (22).

## **2.2. Embriyoloji:**

Primitif süt çizgisi ilk olarak gestasyonun yaklaşık 6. haftasında, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan epidermal bir kalınlaşma olarak belirir. Yaklaşık 9. haftada kaudal bölgedeki kalınlaşma gerilerken, pektoral bölgede yoğun interlober fibröz septa ile birbirinden ayrılan 15-20 kadar lob meydana gelir (19). Laktiferöz duktusların öncülü olan bu yapılar, meme başını oluşturacak olan küçük epitelyal çıkıntıya açılırlar. Gebeliğin son iki ayında duktuslar kanalize olur ve meme çıkıntısı oluşur. Doğumla birlikte veya doğumdan hemen sonra mezenkimal dokunun proliferasyonu ile meme başı oluşur (22).

Fetusun yaşamı boyunca, fetal meme, çeşitli hormonların etkisindedir. Fetal yaşamın erken evrelerinde meme gelişimi seks steroid hormonlarından bağımsızdır. 15. haftada meme dokusu geçici olarak testosterona duyarlı hale gelir. Testosteronun hedefi parankimdir. Testosteron epitelyal sap etrafında yoğunlaşan mezenkimi sitimüle ederek meme tomurcuğunun deri altında izole olmasını sağlarken alveolar duktal sistemin gelişimini önler. Belirgin bir testosteron maruziyeti yoksa epitelyal tomurcuklar kanalize olmaya başlar ve 20-32. haftada süt duktusları oluşur. Memenin lobuloalveoler gelişimi 32 ile 40. haftalar arasında olur ve bu dönemde spesifik hormonal dalgalanmalardan kısmen bağımsızdır. Terme yakın dönemde fetal meme dokusu maternal ve plasental steroidlerden ve prolaktinden etkilenir ve kolostrum sekresyonu oluşur. Doğumda maternal seks steroidleri ve prolaktinin çekilmesi ile ve bu sekretuar aktivite hayatın 1. ayı veya 2. ayında sona erer. İnfantın cinsiyeti bu gelişim evresini etkilemez. Maternal steroidler ve prolaktin eksikliğinin devam etmesi ile glandlar basit duktular

organizasyonlarına dönerler. Bundan sonra meme dokusunun gelişimi ve diferansiasyonu, steroid ve peptit hormonlara ve büyüme faktörlerine bağlıdır (24).

Pubertede testosteronun relatif yokluğu, memenin esas gelişimini sağlar. Meme dokusu tam olarak geliştikten sonra menopoza kadar menstrual siklus sırasında ve gebelikte çeşitli değişiklikler gösterir. Menopozda ise parankimal lobuloalveoler yapıların regresyonu ile karakterli involüsyonel değişiklikler olur (25,26).

### **2.3. Histoloji:**

Meme dokusu 6-10 ana duktus sisteminin dallanması ve bunların her birinin lobullere ayrılmasından oluşan tubuloalveoler bez yapısındadır. Arada fibröz bağ dokusu, yağ dokusu, kan ve lenf damarları, periferik sinirler ve üzerinde deri, meme başı bulunur. Meme 10-20 lob içerir. Her bir lob, ana duktus ile meme ucuna açılır (27).

**Duktal sistem:** Meme ucundan sırası ile ana laktiferöz duktus (çok katlı yassı epitel), laktiferöz sinüs (iki katlı küboidal epitel), laktiferöz segmental duktus (silindirik ya da küboidal tek katlı epitel), subsegmental duktus (silindirik ya da küboidal tek katlı epitel), terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur. Tüm duktal sistemde, döşeyici epitelin bitişiğinde myoflament içeren kontraktıl, yassılaştırmış myoepitelyal hücreler bulunur. Bunlar her zaman belirgin olmayabilir. Bu durumlarda immun belirleyicilerle (vimentin, S-100, aktin) gösterilir. En dışta bazal membran vardır.

**Meme Lobülleri:** Meme lobülü, her bir terminal duktusun küçük bir bölümü ve onun tomurcuklanması ile oluşan asinüslerden oluşur. Bu bölüm terminal duktal lobüler birim adını alır ve patolojik lezyonların çoğunun geliştiği bölgedir (28). Asinuslar içte tek sıralı küboidal, dışta myoepitel hücrelerle döşelidir ve en dışta bazal membran bulunur.

**Meme Stroması:** Memenin interlobuler geniş alanlarında, yağ dokusu ve yoğun, kompakt fibrokonnektif doku bulunur. Lobül içi bağ dokusu ise daha gevşek, daha hücrelidir ve meme stromasının özelleştirmiş, hormona duyarlı bölümü olduğu düşünülür. İnce bir bant biçiminde duktusların çevresinde de devam eder.

**Meme Başı ve Areola:** Çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Epidermiste saydam hücreler bulunur, bu hücreler Paget hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Areolada çok sayıda sebace

bezler (Montgomery bezleri) vardır ve bunlar laktiferöz duktuslar ile ilişkilidir. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, Meissner cisimcikleri, bazen meme asinüsleri bulunur.

#### **2.4. Meme bezinin immunhistokimyasal özellikleri:**

Epitelyal hücreler; çeşitli sitokeratinlerle özellikle sitokeratin-7 ile kuvvetli immun boyanma gösterirken, S-100 protein için sporadik bir dağılımda immunoreaktivite gözlenir. Sekretuar aktivite boyunca alfa-laktalbumin pozitifliği söz konusudur. Ayrıca ER ve PR, bcl-2 için de immunoreaktivite mevcuttur. Myoepitelyal hücreler; aktin ile kuvvetli boyanma gösterirler. S-100 protein ve sitokeratinler ise değişen derecelerde pozitifdir. Bazal lamina; laminin ve tip IV kollojen için immun boyanma gösterir (19).

#### **2.5. Memenin yapı ve fonksiyonunu etkileyen hormonlar:**

Östrojenler, duktal sistemin gelişmesini ve dallanmasını sağlarken, progesteron lobuler gelişmeyi uyarır. Ayrıca duktal sistemin gelişmesinde büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glikokortikoidler ve insülinin rolü de bulunmaktadır. Ayrıca gebe hipofizinden 5. haftadan itibaren giderek artan oranlarda salgılanan doğum sırasında kanda normalin 10 katına yükselen prolaktin hormonu doğumda östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkilerinden kurtularak süt sekresyonunu sağlar. Sütün ejeksiyonu birtakım nörojenik ve hormonal refleksler ile arka hipofizden salgılanan oksitosin hormonunun etkileri ile gerçekleşir (19,29).

#### **2.6. Meme tümörlerinin sınıflaması:**

Meme tümörleri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003' te yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır (30).

#### **A- Epitelyal Tümörler**

##### **1- İnvaziv Duktal Karsinom, Not Otherwise Specified (NOS)**

- Mikst tip karsinom
- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özellikli karsinom

- Melanotik özellikli karsinom
- 2- İnvaziv lobuler karsinom
- 3- Tubuler karsinom
- 4- İnvaziv kribriform karsinom
- 5- Medüller karsinom
- 6- Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler
  - Müsinöz karsinom
  - Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
  - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- 7- Nöroendokrin tümörler
  - Solid nöroendokrin hücreli karsinom
  - Atipik karsinoid tümör
  - Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom
  - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- 8- İnvaziv papiller karsinom
- 9- İnvaziv mikropapiller karsinom
- 10- Apokrin karsinom
- 11- Metaplastik karsinomlar
  - Saf epitelyal metaplastik karsinom
    - Skuamoz hücreli karsinom
    - İğsi hücre metaplazili adenokarsinom
    - Adenoskuamöz karsinom
    - Mukoepidermoid karsinom
  - Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar
- 12- Lipitten zengin karsinom
- 13- Sekretuar karsinom
- 14- Onkositik karsinom
- 15- Adenoid kistik karsinom
- 16- Asinik hücreli karsinom
- 17- Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
- 18- Sebase karsinom

19- İnflamatuvar karsinom

20- Lobuler neoplazi

- Lobuler karsinoma insitu

21- İntraduktal proliferatif lezyonlar

- Sıradan (usual) duktal hiperplazi
- Düz (flat) epitelial hiperplazi
- Atipik duktal hiperplazi
- DKİS

22- Mikroinvaziv karsinom

23- İntraduktal papiller neoplaziler

- Santral papillom
- Periferal papillom
- Atipik papillom
- İntraduktal papiller karsinom
- İntrakistik papiller karsinom

24- Benign epitelial proliferasyonlar

- Adenozisi içeren varyantlar
  - Sklerozan adenozis
  - Apokrin adenozis
  - Blunt duktus adenozis
  - Mikroglandüler adenozis
  - Adenomyoepitelial adenozis
- Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
- Adenomlar
  - Tubuler adenom
  - Laktasyon adenomu
  - Apokrin adenom
  - Pleomorfik adenom
  - Duktal adenom

## **B- Myoepitelial Lezyonlar**

1- Myoepiteliosis

2- Adenomyoepitelial adenosis

3- Adenomyoepitelioma

4- Malign myoepitelioma

### **C- Mezenkimal Tümörler**

1- Hemanjiom

2- Anjiomatosis

3- Hemajioperisitom

4- Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi

5- Myofibroblastom

6- Fibromatosis (agresiv)

7- İnflamatuar myofibroblastik tümör

8- Lipom

-Anjiolipom

9- Granüler hücreli tümör

10- Nörofibrom

11- Schwannom

12- Anjiosarkom

13- Liposarkom

14- Rabdomyosarkom

15- Osteosarkom

16- Leiomyom

17- Leiomyosarkom

### **D- Fibroepitelial Tümörler**

1- Fibroadenom

2- Phylloides tümör

-Benign

-Borderline

-Malign

3 -Periduktal stromal sarkom, low grade

4- Meme hamartomu

### **E- Meme Başı Tümörleri**

- 1- Meme başı adenomu
- 2- Siringomatöz adenom
- 3- Meme başı Paget hastalığı

#### **F- Malign Lenfoma**

- 1- Diffüz large B hücreli lenfoma
- 2- Burkitt lenfoma
- 3- Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip
- 4- Foliküler lenfoma

#### **G- Metastatik Tümörler**

#### **H- Erkek Meme Tümörleri**

- 1- Jinekomasti
- 2- Karsinom
  - invaziv
  - in situ

#### **İnvaziv Duktal Karsinom (İDK):**

İDK meme kanserlerinin en büyük sınıfını oluşturur. Bu tümör aynı zamanda başka türlü spesifiye edilmeyen (Not otherwise specified = NOS) veya spesifik tipi olmayan İDK ( İnfiltrating Duktal Carcinoma of no special type = NST ) olarak da adlandırılır. İDK bütün infiltratif meme kanserlerinin % 47-75' ini oluşturur (19,31).

İDK genellikle 50 yaş üzeri kadınlarda palpasyon ve mamografi ile tespit edilen bir kitle şeklinde kendini gösterir. Palpe edilen kitle genellikle 2-3 cm çapındadır. Deri fiksasyonu, ödem, "portakal kabuğu görüntüsü", meme başı çekilmesi ve akıntısı, Paget hastalığı ve üzeri ülserle büyük tümörler gibi ağır tablolar 1980' li yıllardan önce sık görülüyordu. İDK diğer infiltratif karsinomlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Makroskobik olarak İDK, iyi sınırlı veya yıldız şeklinde infiltratif ve dışarıya doğru itilmiş kitle şekillerinin kombinasyonu şeklinde görülebilir. Yaygın fibrozis olursa "skiröz karsinom" (Yıldız karsinom–stellate carcinoma) olarak adlandırılır. Skiröz karsinom merkezde bir kitle ve bu kitleden meme dokusuna doğru uzanan uzantılar gösterir. Rengi genellikle sarımsı olup tebeşirimsi beyaz çizgilere sahiptir. İyi sınırlı veya nodüler tümörler, yuvarlakça veya lobüle görünümde dirler. Nekroz yaygın değildir. Sarıdan

beyaza kaçan renkler elastozisi yansıtır. Kistik değişiklikler diğer tiplere nazaran daha nadirdir. Tümörün büyüklüğü birkaç milimetreden 14 cm' yi aşan boyutlara ulaşabilir.

Bilindiği üzere tümör boyutu önemli bir prognostik parametredir. Mikroskopik olarak tümör, duktusları döşeyen ve içini dolduran solit hücre yuvaları, tubuluslar, bez yapıları, birbirleri ile birleşen kitleler ve tüm bunların karışımları şeklinde yapılar oluşturan malign hücrelerden meydana gelir. Tümör hücreleri; küçük, kromatinden orta derecede zengin ve nukleusları düzenli hücrelerden; iri, düzensiz ve hiperkromatik nükleuslu hücrelere kadar değişen diferansiasyon dereceleri gösterebilir. Sıklıkla perivasküler ve perinöral invazyonlar görülür. % 20 olguda yoğun bir lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon mevcuttur. Tubuller ve hücre yuvaları myoepitelyal hücrelerle çevrelenmez ve bazal membran içermezler (19,31).

### **İnvaziv lobuler karsinom:**

Meme kanserlerinin ortalama %5-10' unu oluşturur (39). Makroskopik olarak tümör silgi lastiği kıvamındadır ve iyi sınırlı değildir. Bazen lezyon sert ve skiröz olabilir. Sıklıkla palpabl bir kitle oluşturmaz. Duktal ve lobüler karsinomun morfolojik görünümleri farklı olup, klinik davranışlarında da bazı farklar bulunur. Lobüler karsinom daha sık olarak multifokal ve bilateraldir. Bu iki tümörün metastaz paternlerinde de farklılıklar vardır (32,33,34).

Klasik tipte malign hücrelerde kohezyon yoktur ve stromada tek tek veya dar trabeküller veya çizgi halinde (Indian files) düzenlenirler. Bu hücrelerin rezidüel normal meme yapıları çevresinde hedef tahtası şeklinde (targetoid) düzenlenmesi sıklıkla izlenir. Malign hücreler, duktal karsinomda görülen hücrelere göre daha küçük boyut, daha az pleomorfizm ve daha az mitoz gösterirler. Nekroz nadiren izlenir. Alcian blue veya PAS (periodic acid-Schiff) boyaları ile gösterilebilen intrasellüler müsin sık olarak bulunur. İnvaziv lobüler karsinom, solid, alveoler, tübülolobüler ve pleomorfik olmak üzere çeşitli varyantlar şeklinde izlenebilir (35).

### **Tübüler karsinom:**

Tüm meme kanserlerinin % 0,4-8' ini oluşturur. Sıklıkla 23-87 yaşlar arasında görülür. Ortalama yaş 50' dir. Bu tümörler % 28 multisentrik, % 12-38 oranında da bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır. Makroskobik olarak tubuler karsinomlar 0,2 cm' den 12 cm' ye varan değişik boyutlarda olabilir. Tipik olarak sert, beyaz, yıldızvari bir görünüme sahiptir. Mikroskobik olarak yuvarlak, oval ya da angule şekilli küçük gland ya da tubullerden meydana gelir. Glandlar belirgin elastozis gösteren, merkezde daha yoğun olan fibröz bir stroma içerisinde uniform olarak dağılmıştır. Tümörün periferine gidildikçe stromanın yoğunluğu azalır. Malign gland ya da tubulleri, tek sıra, düşük grade' li sitolojik ve nükleer özelliklere sahip, küboidal ya da silindirik hücreler döşer. Vakaların % 65 kadarında kribriform ya da mikropapiller duktal karsinoma in situ mevcut olabilir. Tubuler karsinomların diğer invaziv meme karsinomlarından daha iyi bir prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Tubuler karsinomlar fokal sklerozan adenozis ve radial skarlarla karıştırılabilir (19,31).

### **İnvaziv kribriform karsinom:**

İnfiltratif komponent kribriform bir paterne sahiptir. DKIS ile sık birliktelik izlenir. Tübüler karsinoma benzer olarak iyi prognoz gösterirler (36,37). Mikst tübüler ve kribriform paternli tümörler siktir. Kribriform karsinomlu alanlar invaziv duktal karsinom ile birlikte izlenebilir. Fakat bu tümörlerin prognozu, saf kribriform veya mikst kribriform ve tübüler karsinom kadar iyi değildir (35).

### **Medüller Karsinom :**

Tüm meme karsinomlarının % 5-7' sini oluşturur. Sıklıkla 50 yaş civarı kadınlarda görülür. Genellikle 2-3 cm büyüklüğünde, mobil, yuvarlak, palpe edilebilen bir kitle olarak tespit edilir. Makroskobik olarak lezyonlar, fibroadenomlara benzeyen iyi sınırlı, lobüle, grimsi-beyaz renkte, yumuşak ve homojen kıvamda kitlelerdir. Mikroskopik olarak ise: tümör hücreleri önemsenmeyecek miktarlardaki gevşek fibroblastik konnektif doku ile ayrılan, anastomozlaşan kordonlar ve tabakalar oluşturan bir sinsityum olarak büyür. Gland formasyonu yoktur. Diffüz lenfoplazmositik infiltrat ve gevşek bir stroma vardır. Komşu meme dokusunda bir in situ karsinom mevcut olabilir. Tümörü oluşturan hücreler

bir veya daha fazla nükleol içeren, yuvarlak veziküle nükleuslu ve geniş sitoplazmalıdır. Skuamöz metaplazi vakaların % 10-16' sında mevcut olabilir. % 10 oranında da atipik tümör dev hücreleri gözlemlenebilen diğer bir mikroskobik özelliktir (19,31).

### **Müsinöz Karsinom :**

Tüm meme karsinomlarının % 2-3' ünü oluştururlar. Neoplastik hücreler, ya tamamen boş ya da çok az miktarda intraselüler müsin içerirler. Birkaç taşlı yüzük hücrelerinin oluşturduğu yuvalar görülebilir. Daha çok 60 yaş üzeri kadınlarda görülür. Makroskopik olarak tümör, parlak jelatinöz görünümlü ve yumuşak kıvamlıdır. Tümörün boyutları 0,5 cm ile 20 cm arasında değişir. Mikroskopik olarak ise tipik kolloid karsinom geniş müsin gölcükleri içerisinde yüzen, dar, eozinofilik sitoplazmalı, uniform, yuvarlak hücrelerin küçük gruplarından meydana gelir. Geleneksel olarak müsinöz karsinomun pür ve miks varyantları tanımlanmıştır. İDK mikst tümörlerde kolloid paternle birlikte bulunan en yaygın tümördür (19,31).

### **Nöroendokrin tümörler:**

Her ne kadar histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri karsinoid tümörlere benziyor olsa da, birkaç çalışmada İDK da karsinoid özellikler eşlik etmeden argirofili gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmalarda, müsinöz karsinomların büyük bir bölümünün, in situ karsinomların bazılarının ve birkaç invaziv lobüler karsinomun argirofili olduğu tespit edilmiştir (38).

### **Paget Hastalığı:**

James Paget tarafından 1874' te tanımlanmış olan bu lezyon bütün meme karsinomlarının % 1-5' ini oluşturur ve meme başının yüzey epiteli içinde belirgin nükleoluslu, büyük nükleuslu, geniş ve soluk sitoplazmalı, büyük hücrelerle karakterizedir. Başlangıçta meme başında kızarıklık ve areolayı da içine alan kaşıntı vardır. Daha sonra pullanma, ülserasyon ve erezyonla karakterize sulantılı egzamatoid değişiklikler göze çarpar. Vakaların % 50' sinde altta ağırlı bir kitle mevcuttur. Genellikle tek taraflıdır fakat bilateral vakalar da bildirilmiştir. Vakaların % 95' inde altta bir

karsinom vardır ve sıklıkla bu bir intraduktal karsinomdur. İkinci sıklıkta İDK ve daha az oranda da medüller ve papiller karsinomlar Paget hastalığı ile birlikte görülür (19).

## **2.7. Meme Kanserinde Risk Faktörleri:**

**1- Genetik Yatkınlık:** Meme kanserli hastaların ortalama %20' si meme kanserinin familial bir öyküsüne sahiptir. Bu olguların ortalama %5-10' unda otozomal dominant bir genin geçişi sorumlu tutulur. Meme kanserine yatkınlığı arttıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, AR (Androjen reseptör geni), AT (Ataksi-Telenjektazi geni)' dir. BRCA1 ve BRCA2 herediter meme kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur. p53 gen çizgi mutasyonu kompleks familial sendromların bir nedeni olarak ilk kez 1990' da keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar hedef hücre ve organlarının geniş bir çeşidiyle malignitelere yol açar. Organlar arasında en çok tutulan memedir. Bu gen kromozom 17q 13-1' de lokalizedir. Otozomal dominant geçişe sahip Cowden hastalığı (Multiple hamartom sendromu) birçok muko-kütanöz lezyonlar, dudakta ve orofarinkste papillomatozis, çene hipoplazisi, tiroid adenomu, santral sinir sistemi anomalileri, memede fibrokistik değişiklikler ve meme kanseri ile karakterlidir. Androjen reseptör gen, erkek meme kanseri risk faktörleri arasında yer alır. Ataksi-Telenjektazi otozomal resesif geçişli bir multisistem bozukluğudur. İlerleyici nörolojik bozukluklar ve özellikle malign lenfoproliferatif hastalıklar ve meme kanser riskinde artmaya yol açan immünolojik problemler ile birliktelik gösterir (39).

**2- Yaş:** Meme kanseri 25 yaşın altında nadir olup, bu yaştan sonra risk menapozu kadar devamlı artar. Sonraki dönemde bunu yavaş bir yükselme izler. Tanı sırasında ortalama yaş 64' tür (39).

**3- Proliferatif meme hastalığı:** Artan risk ile birlikte. Özellikle atipik hiperplazi önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda riski 5 kat artırır. Familial öykü varlığında risk 11 kat artma eğilimi gösterir (39).

**4- Karşı meme ya da endometrium kanseri varlığı riski artırır (39).**

**5- Radyasyon:** DNA hasarına yol açarak karsinogenezisin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10-15 yıl gibi uzun bir latent süre vardır (39).

**6- Coğrafyanın etkileri:** Meme kanserinin görülme oranı ülkeler arasında sayısız farklar gösterir. Asya ve diğer ülkelere kıyasla kanserin en yüksek görülme oranına sahip ABD ve Avrupa ülkelerinde, meme kanseri insidansı 4-7 kat daha fazladır. Burada spesifik faktörler saptanamamıştır, ancak aşağıda belirtilen özellikler etkili olabilir (39).

- Doğurganlık döneminin uzunluğu: Erken menarş ve geç menapozla birlikte risk artar (39).
- Doğum: Meme kanseri nullipar kadınlarda multiparlara oranla daha sık görülür (39).
- İlk çocuğun geç doğması: İlk doğum yaşı 30' un üzerinde olan kadınlarda risk artar (39).
- Obezite: Anovulatuvar sikluslu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman genç kadınlarda düşük bir risk vardır (39).
- Postmenapozal şişman kadınlarda ise risk artmıştır ve bundan yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır (39).
- Eksojen östrojen: Postmenapozal hormon replasman tedavisinin ya da oral kontraseptiflerin meme kanseri gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadığı tartışmalıdır. Eğer herhangi bir risk mevcutsa, bu minimal düzeydedir ve östrojene maruz kalma süresi ile ilgilidir (39).

## **2.8. Etyoloji ve patogenezi:**

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan heterojen özellikler göstermektedir. Meme kanserinde oluşan denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler sergilemektedir. Bu yüzden kanser gelişimine neden olan moleküler mekanizmaların ve her hastanın tümörünün özelliklerinin belirlenmesi ve buna en uygun tedavi yönteminin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Deney hayvanlarında ve in vitro meme tümörleri üzerinde yapılan

çalışmalar, meme kanseri gelişiminde belli başlı üç etkinin önemli rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (39).

**1- Genetik Değişiklikler:** 17 ve 13. kromozomlarda yer alan BRCA1 ve BRCA2 genleri, Li- Fraumeni sendromunda p53 tümör supresör gen defekti, Cowden sendromunda 10q' daki bir lokus kaybı ve ataksia telenjektazi gen defekti, otozomal geçişli familyal olguların büyük kısmından sorumludur. Bu genler tümör supresyonu ya da DNA tamirinde görevlidirler (39). Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de mutasyonlar onkojen ekspresyonunda artmaya ve tümör supresör genlerin fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır. Bu genlerin en karakteristiklerinden biri epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden cerb-B2' dir. İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan gen p53 olup siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Sitokinler ve siklinler hücre siklusunda hücrenin G1 fazından S fazına geçişinde rol oynarlar.

**2- Hormonal etkiler:** Meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin, memenin östrojene ve muhtemelen progesterone kümülatif maruz kalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır (40,41). Normal meme epiteli östrojen ve progesteron reseptörlerine sahiptir. ER ve PR duktal ve lobuler hücrelerde luminal bölgede yer almaktadır ve 25 yılı aşkın süredir hormonal tedaviye cevap yeteneğini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Meme tümörlerinin % 60-70' i ER (+) olduğu halde ancak bunların yarısı ile üçte ikisi hormonal tedaviye yanıt verir. Buna karşılık ER (-) hastaların da bir bölümü hormon tedavisinden yararlanır. Bunun nedeni bilinmediği gibi normal ve malign hücrelerdeki reseptörlerin yapısal ve işlevsel açıdan aynı özellikleri taşıyıp taşımadığı da henüz bilinmemektedir. Endokrin tedaviye yanıt açısından önemli rol oynayan PR ekspresyonu, östrojen hormonu ve reseptörünün etkileşimi ile regüle edilmektedir. Normal insan meme epitelinde PR' nin ER' ye bağımlı olup olmadığı ve luminal hücrelerde bu iki reseptörün birlikte bulunup bulunmadığı netleşmemiştir. PR (+) kanserlerin %70' i hormonal tedaviye cevap verirken PR (-) kanserlerin de % 25-30 kadarı hormonal tedaviden yararlanır (42). Büyüme promotorları (transforme edici GF, epidermal GF, trombositinden derive GF, fibroblast GF) ve büyüme faktör inhibitörleri meme kanser hücreleri tarafından salgılanır ve bunlar tümör progresyonunun otokrin

mekanizmasında görev alırlar. Bu büyüme faktörlerinin oluşumu östrojene bağımlıdır ve dolaşan hormonlar, kanser hücrelerince salgılanan hormon reseptörleri ve tümör hücreleri tarafından oluşturulan otokrin büyüme faktörleri arasındaki interaksiyonların meme kanser progresyonunda görev aldığını düşündürmektedir.

**3- Çevresel faktörler:** ABD ve batı ülkelerinde meme kanseri insidansının 4-7 kat fazla oluşu, bu ülkelere dışarıdan göç edenlerde de birkaç jenerasyon sonrasında kanser oranının artması yaşam alışkanlıkları ve beslenme özelliklerinin (yağdan zengin, alkol alımı vb) etyolojide rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir. Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde % 20-30' a varan artışlardan bahsedilmektedir (39,43,44). Virüslerle ilgili araştırmalar 1936 yılından bu yana sürdürülmekle birlikte kesinlik kazanmamıştır.

### **2.9. Meme Tümörlerinde Prognostik Faktörler:**

Her 8 kadının birinde hayatlarının herhangi bir döneminde bu kanser gelişimi söz konusudur. İnfiltratif meme karsinomlarını tedavi etmek için çok çeşitli ve agresif tedavi rejimlerinin kullanılması prognozu doğru bir şekilde belirlemeyi önemli kılmaktadır. Çünkü böylesi tedavilerin çok yaygın toksik etkileri mevcuttur. Üzerinde daha çok çalışılmasına ve yenilerinin bulunmasına açık olan prognostik faktörler aşağıda gösterildiği gibi çeşitli alt gruplar altında sınıflanmıştır (19,45,46).

#### **2.9.1. Fiziksel etkenler:**

**a- Yaş:** Teşhis esnasında 50 yaştan küçük olanlarda prognoz iyidir. 50 yaşından sonraki, özellikle çok yaşlı kadınlarda yaşama oranı düşmüştür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda çok genç yaştaki kadınlarda (<35 yaş) prognozun yaşlı kadınlarla aynı olduğu ve bunların nüks ve uzak metastaz açısından yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (23). Ayrıca yaş ile diğer klinikopatolojik değişkenler arasında hiçbir korelasyon gözlenmemiştir (47,48).

**b- Irk:** Siyah kadınlarda meme kanserlerinde her stage için daha düşük bir sağ kalım oranı gösterilmiştir. Ayrıca bu kadınlarda kanser daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve daha kötü diferansiye olma eğilimi göstermektedir (19,49).

**c- Vücut Ağırlığı (Kilo):** Son elde edilen veriler tedavi süresince ağırlık artışının meme kanserinin rekürrens riskini artırdığı ve surviyi azalttığı yönündedir. Ayrıca vücut yağ dağılımı ve obezitenin meme ve endometrial kanser riskini artırdığı gözlenmiştir (50,51).

**2.9.2. Klinik Özellikler:** Şu alt başlıkları içermektedir:

- a- Tümör boyutu
- b- Deriye, kasa invazyon
- c- Çevre dokuya fiksasyon
- d- Aksiller lenf nodu tutulumu

**Yerleşim:** Büyük çalışmalarda primer tümörün yerleştiği alanla prognoz arasında ilişki bulunmamakla birlikte bazı çalışmalarda medial yerleşimli olanların daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (23,52).

**Oral Kontraseptif:** 45 yaş altındaki genç kadınlarda uzun süreli oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiş ve oral kontraseptif kullanılan her yıl için meme kanseri riskinin % 3,1 arttığı hesaplanmıştır. Buna göre 10 yıl boyunca oral kontraseptif kullanan genç bir kadında hiç oral kontraseptif kullanmayan bir kadına göre meme kanseri oluşma riski % 36 artmaktadır (53,54).

**2.9.3. Patolojik Özellikler:**

**a- Tümör Boyutu ve Büyüme Şekli:**

Primer tümörün boyutu ile nodal metastaz insidansı ve prognoz arasında iyi bir korelasyon vardır (19,23,55). Atıcı ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada meme kanserlerinde tümör büyüklüğü ile hastalısız yaşam ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Buna göre 2 cm' den küçük, 2-5 cm arası ve 5 cm' den büyük tümörlü hastalar için 3 yıllık takipler sonucu sırası ile % 100, % 77, % 83 hastalısız yaşam ve % 100, % 84, % 93 sağ kalım oranları belirlemişlerdir (26). Genelde rekürrens riski tümör boyutunun artışı ile koreledir ve kanserin boyutu 1 cm' den büyük olduğunda adjuvan sistemik tedavi için potansiyel bir adaydır (45). Bir çalışmada aksiller lenf nodu negatif olgularda ortalama tümör boyutu 13,7 mm, aksiller lenf nodu pozitif olanlarda ise 17,6 mm ve ortalama intraduktal komponent yüzdesi % 52 ve % 26 olarak bulunmuştur (56).

Multisentrik gelişen tümörlerde nüks daha sık ve prognoz daha kötüdür (19,55). Egan yaptığı çalışmada multisentrik olmayan tümörlerde prognoz daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Buna göre multisentrik olmayan tümörlerde 5 yıllık mortalite % 25, multisentrik olanlarda ise % 15 olarak belirledi (55). Düzgün sınırlı tümörler infiltran sınırlı tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir (23). Bazı çalışmalarda bilateral tutulumlu karsinomlarda, unilateral tutulumlulara oranla yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (19).

### **b- Histolojik Türler:**

Meme karsinomunun tubuler, papiller, müsinöz (kolloid), adenoid kistik karsinom, medüller karsinom gibi belirli tipleri esas olarak düşük grade' li kanserlerdir ve aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğu ya da düşük sıklığı ile relatif olarak iyi prognoz ve düşük rekürrens oranları gösterirler. Bunlarda hastalısız yaşam oranları % 100' dür. Duktal ve lobuler karsinomlarda ise bu oran % 92 civarındadır (19,45). Taşlı yüzük hücreli karsinom, inflamatuvar karsinom ve karsinosarkom kötü diferansiye agresif neoplazmlar olarak bilinmektedir. En agresif tümörlerden biri olan inflamatuvar karsinom için 5 yıllık sağ kalım oranı % 11' dir. Medüller karsinomda 10 yıllık survi % 51, İDK'da % 46, infiltratif lobuler karsinomda % 53 olarak belirlenmiştir (19).

### **c- Tümörün Histolojik Derecesi (Grade):**

Yaşam süresi üzerine olan etkisi en iyi araştırılmış olan parametre tümörün histolojik grade' idir. Meme kanserinin histolojik grade' lendirilmesinde Greenough ve Franz tümör hücrelerinde tubulus oluşturma eğilimi, pleomorfizm ve mitoz sayısı gibi temel özelliklere dayalı sistemler önermişlerdir. Bloom ve Richardson 1957' de 1544 vakalık bir seride yine daha önceki grade' lendirme sistemlerindeki kullanılan özellikleri ele alan bir puanlama sistemi ile grade' lendirme önermiştir. Bu sistem WHO tarafından da benimsenmiş, bazı ufak değişikliklerle günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (23). Clayton ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Bloom-Richardson grade' lemesi ve Modifiye Scaff-Bloom-Richardson (SBR) grade' lemesinin yaşam stresi ile iyi korelasyon gösteren grade' leme şemaları olduğunu bildirmişlerdir. Modifiye SBR' da diferansiasyon derecesi gözardı edilmiştir. Black' in nükleer grade' leme yöntemi ise nükleer ve

nukleolar verileri dikkate alır (46). Yapılan bir çalışmada 5 yıllık yaşam oranları Grade I, II ve III tümörler için sırası ile % 81,9, % 63,4, % 49,5 olarak belirlenmiştir (57). Meme kanserlerinde grade'leme için birçok sistem ortaya konulmuştur. Buna karşılık en sık kullanılan Bloom-Richardson ve Fisher' in ortaya attığı sistemler olmuştur. Bunlar histolojik görünümle birlikte nükleer görünümü de gözönüne aldığından değerlidir. Bloom-Richardson yönteminin birçok modifikasyonu olduğu bilinmektedir. Elston ve Ellis' in ortaya koyduğu yöntem aşağıdaki gibidir. Bu yöntemde, duktal ya da tubüler yapı oluşumu, hücrel pleomorfizm ve her 10 büyük büyütme alanındaki toplam mitoz sayısı skorlanmakta ve genel diferansiyasyon için skorların toplamı değerlendirilmektedir (19).

PUAN	TÜBÜLER YAPI	NÜKLEER PLEOMORFİZM	MİTOZ SAYISI ( X400 )
1 PUAN	%75'den fazla	Küçük, düzenli ve uniform	0-5
2 PUAN	%10-75 arası	Şekil ve büyüklük bakımından orta derecede pleomorfizm	6-10
3 PUAN	%10'dan az	Şekil ve büyüklük bakımından belirgin şekilde pleomorfizm	>11
SKOR	1-3	1-3	1-3

Toplam skor	Grade
3-5	I
6-7	II
8-9	III

**Tablo 2.1.** Meme kanserlerinde Modifiye Elston ve Ellis Grade'leme şeması

#### e- Aksiller Lenf Nodu Tutulumu:

En önemli prognostik parametrelerden biridir. Survey oranları aksiller lenf nodu tutulum oranları ile ilişkilidir. Prognostik değerler en iyiden kötüye doğru aksiller tutulum negatif, 1-3 adet lenf nodu tutulumu ve 4' ten fazla lenf nodu tutulumu şeklinde sıralanabilir. Ekstrakapsüler metastaz kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (23).

#### **f- Damar İnvazyonu:**

İnvaziv karsinomlar etrafında vasküler invazyonun gösterilmesi erken lokal nüks ve uzak metastazlar açısından önemlidir. Aksiller lenf nodu (+) olan 33 hastanın % 69' unda ve aksiller lenf nodu (-) olan 30 hastanın sadece % 26' sında vasküler invazyon görülmüştür. Baska bir çalışmada lenfatik invazyon gösteren hastaların % 32' sinde, aynı invazyonu göstermeyen hastaların da % 10,3' ünde nüks görülmüştür (19). Lenfatik vasküler invazyon gösteren meme kanserli hastalarda hastaliksız yaşam % 83, lenfatik vasküler invazyon göstermeyen hastalarda ise % 98' dir (45).

#### **g- Yaygın İntraduktal Komponent (YIDK):**

Silwerberg ve Chitale tümör içinde YIDK bulunan olgularda lenf nodu metastazlarının daha az, prognozun ise daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir. Özellikle meme koruyucu yaklaşımlarda eksizyon ve radyoterapiden sonra nüks, YIDK bulunmayan olgularda % 6, YIDK bulunan olgularda % 24' tür. Bu nedenle de YIDK varlığı meme koruyucu cerrahide risk oluşturur (19,48).

#### **h- Cerrahi Sınırlar:**

Bazıları cerrahi sınır ile tümör arasındaki 5 mm' lik bazıları da birkaç yağ hücresi ya da ince fibröz bağ dokusunun bulunmasını negatif kabul etmektedir. Cerrahi sınırdaki tümörün (+) bulunması, tedaviye etkileri ve lokal nüks açısından önemlidir (19).

#### **i- Deri Tutulumu:**

Meme karsinomlarında deri invazyonunun varlığı azalmış sağ kalım oranları ile birlikte. Özellikle inflamatuvar karsinom olarak tanımlanan dermal lenf damarlarının tümöral invazyonu özellikle kötü bir prognostik işarettir. Ayrıca meme başı tutulumu da aksiller metastazlarının yüksek insidansı ile ilişkilidir (23). Meme başı ve areola tutulumu; tümör büyüklüğü, tümör areola uzaklığı ve histolojik türle ilişkili bulunmuştur. En çok intraduktal karsinomda (% 80), daha sonra YIDK içeren İDK'da (% 30) izlenmiştir (19).

#### **j- Aksiller Lenf Nodu Değişiklikleri:**

Lenfosit hakimiyeti, sitimülasyon yokluğu ve sinüs histiositozis düşük rekürrens oranı ile birlikte (% 9). Buna karşın lenfosit azlığı, germinal merkez belirginliği ve mikrometastazların varlığı orta derecede (% 23) ve makrometastazların varlığı yüksek bir rekürrens oranı ile ilişkilidir (% 58) (58).

#### **k- Elastozis:**

Meme kanserlerinde elastozis, mikroskopik olarak fokal ve diffüz olmak üzere ikiye ayrılır. Tümörün histolojik grade' i ile elastozis derecesi arasında birçok çalışmada pozitif ilişki saptanmıştır. İyi diferansiye tümörlerde daha belirgin elastozis görülmesinde bu tümörlerin uzun sürede geliştiği ve bu sürede elastik fibrillerin biriktiği fikri ileri sürülmüştür (59).

#### **l- Lenfosit İnfiltrasyonu:**

Tümör stromasında ve çevresinde lenfositler bazen İDK' da da izlenir. Bu durumda atipik medüller karsinom olarak adlandırılır ( medüller karsinomlarda plazmositler daha çoktur ) ve prognozları İDK' dan biraz daha iyi olmakla birlikte istatistiksel bir anlamı yoktur (19).

#### **m- Tümör Nekrozu:**

Tümör nekrozunun varlığı lenf nodu metastazı oranında artış ve yaşam süresinde azalış durumlarına eşlik eder (46). Nekroz, tümör boyutu ve grade' i ile ilişkilidir. Ayrıca tümör nekrozu kötü prognozla birlikte (19). Nekroz yokluğu yıllık survi oranlarında % 10' luk bir farkla önemli ölçüde daha iyi bir prognoz sağlar (46).

#### **2.9.4. Evre:**

Tümörün evresi tek başına sağ kalımın önemli bir belirleyicisidir. Evre ile survi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Amerika Birleşik Komitesi klinik evrelemede aşağıdaki şemayı uygulamaktadır (19) :

**Evre 0** : Duktal karsinoma in situ yada lobüler karsinoma in situ ( beş yıllık sağ kalım oranı % 92 ).

**Evre I** : Nodal tutulumsuz yada uzak metastazsız 2 cm ya da daha küçük çaptaki invaziv karsinomlarda ( mikroinvazyonlu karsinoma in situ dahil ) ( beş yıllık sağ kalım oranı % 87).

**Evre II** : 5 cm ya da daha küçük hacimli hareketli, tutulmuş lenf nodülü ve uzak metastaz göstermeyen yahutta nodal tutulum ya da uzak metastazsız 5 cm' den büyük bir tümör ( beş yıllık sağ kalım oranı % 75 )

**Evre III** : 5 cm' den büyük çapta nodal tutulumlu meme kanseri; ya da fiks aksiler nodüllü herhangi bir meme kanseri; aynı taraf internal meme lenf nodülü tutulumu ile birlikte olan herhangi bir meme kanseri; deri tutulumu, pektoral ve göğüs duvarı fiksasyonlu, ödemli ya da uzak metastazsız klinik iltihabi meme kanseri ( beş yıllık sağ kalım oranı % 46 )

**Evre IV** : Uzak metastazlı herhangi bir meme kanseri ( aynı taraf supraklavikuler lenf nodülleri dahil ) (beş yıllık sağ kalım oranı % 13 )

Evre II ve Evre III kanserler tutulan aksiller lenf nodlarının sayısına göre alt gruplara ayrılabilir. Bu işlem tedaviyi yönlendirme amacı ile yapılır. Şayet aksiler metastazlar yok ise, bazı hastalar tümörün diğer karakteristiklerine bağlı olarak sistemik tedaviyi almayabilirler. 1-3 pozitif lenf nodlu hemen hemen tüm kadınlarda standart sistemik tedavi şeması uygulanmalıdır, hormonal tedavi ya da kemoterapi biçiminde. 4-9 pozitif lenf nodlu hastalar yüksek doz kemoterapi kullanımının klinik denemeleri için uygun adaylardır. Şayet 10 ya da daha çok lenf bezi pozitif ise bu kadınlarda olog kemik iliği transplantasyonu gibi diğer deneysel tedaviler düşünülebilir.

#### **2.9.5. Kemik İliği Mikrometastazları:**

5 yıl sonra meme kanseri nüksleri % 50 sıklıkta olmakta ve bunların %57' si kemiklerde görülmektedir (48). Evre I, II veya III meme kanserli hastalarda kemik iliğinde okkült, sitokeratin pozitif metastatik hücrelerin varlığı hastalığın tekrarlama riskini artırır

(60). Ayrıca kemik iliği mikrometastazları metastatik meme kanserli hastalar için gelecekteki tedavi stratejilerini etkileyebilen bağımsız bir prognostik faktördür (61).

#### **2.9.6. Meme Kanserlerinde Prognozun Biyolojik Belirleyicileri:**

Bazı meme tümörleri beklenenden farklı agresif seyir gösterebilirler. Bu vakalarda klinik veriler prognozun tahmininde yetersiz kaldığından, İHK ve moleküler tekniklerle yeni prognostik faktörlerin tespitine çalışılmaktadır. Steroid reseptörleri gibi bazı faktörler yaygın olarak rutin uygulama içerisine girmiştir. Üzerinde çalışmaların devam ettiği bazı moleküler ve immunhistokimyasal belirleyiciler şunlardır:

**A- Proliferasyon belirleyicileri:** Proliferasyon belirleyicileri olan PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) ve Ki-67 proteinleri malign meme tümörlerinde yaygındır ve kötü prognostikla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

**B- DNA içeriği:** İnvaziv meme kanserleri % 60-70 oranında anöloid özellik göstermektedir ve anöloid özellik kısa sağ kalım süresi ile ilişkilidir.

**C- Litik enzimler:** Stromal ve epitelyal hücreler tarafından sekrete edilen proteolitik enzimlerin meme kanserlerinin invazyon ve metastazında önemli rolleri vardır. Bunlar arasında en önemlileri çalışmamızda ayrıntılı olarak değineceğimiz katepsin D ve tip IV kollejenazdır.

#### **D- Steroid hormon reseptörleri:**

**a) Östrojen ve Progesteron reseptörü:** İnvaziv kanserlerde % 37-80 oranında ER, %45-69 oranında PR pozitifliği bildirilmiştir. ER pozitif hücrelerin oranı, tümörün diferansiyasyon derecesi ve hormonal tedaviye vereceği yanıt ile ilişkilidir. Tedaviye en yüksek cevap oranı hem ER, hem PR pozitif tümörlerde (62,63). Genel olarak ER düzeyi yüksek olan tümörler iyi prognoza sahiptir (64).

**b) Androjen Reseptörü (AR):** Meme kanserlerinde AR ekspresyonu % 20-85 arasındadır. AR primer ve metastatik meme kanserlerinde en sık eksprese edilen steroid hormon reseptörüdür. Genel olarak ER ve PR ile belirgin korelasyon gösterir (65,66).

**E- Tümör baskılayıcı genler ve onkogenler:** Malign transformasyondan direkt olarak yapısal değişikliğe uğramış onkogenler veya protoonkogenlerin artmış ekspresyonu sorumludur (67). Yapısal değişiklikler, nokta mutasyonu, translokasyon, inversiyon, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve gen amplifikasyonu şeklinde olabilir. Klinik olarak önemi olan bazı onkogenler şunlardır:

**a) BRCA1 geni:** 17q 12-q21' de lokalizedir. Bir tümör süpresör gen olduğu kabul edilir. BRCA1' in allellerinden biri gen dizisi mutasyonu ile kaybolur ve geriye kalan allelin sonraki kaybı somatik meme dokusunda ortaya çıkar. 70 yaş civarında BRCA1' e bağlı meme kanseri gelişim riski %85' dir. BRCA1 ile ilgili meme kanserleri daha erken evrede ve daha genç yaş gruplarında görülmektedir (ortalama 42,3). Bu tümörler yüksek proliferasyon oranlarına sahiptir ve yüksek derecelidirler. BRCA1 mutasyonlu kadınlarda medüller ve atipik medüller karsinomlara kontrol gruplarına oranla daha sık rastlanır ( %2' ye göre %13 ) (68).

**b) BRCA2 geni:** 13q 12-q13' de lokalizedir. Herditer kanserlerin % 35-40' ından sorumludur. 70 yaş civarında meme kanseri riski % 60-70, 80' li yaşlarda ise % 83-97 dir. Tubulo-lobüler kanserlerin büyük bir bölümünün BRCA2' ye bağlı kanserli hastalar arasında geliştiği bilinmektedir (68).

**c) H-ras protoonkogeni:** Meme kanserinde hem amplifikasyon, hem yeniden düzenlenmeler tespit edilmiştir (64). Ras proto-onkogeninde mutasyon, meme kanserinde % 10-30 oranında bildirilmiştir. Prognozla ilişkili tutarsız sonuçlar mevcuttur.

**d) c-myc:** Meme kanserlerinde % 17-32 oranında saptanır. Değişmiş c-myc, tümör derecesi, aksiller lenf nodu durumu, yaş ve hormon reseptör düzeyleri ile belirgin bir ilişki göstermez (68).

**e) Int-2, hst-1 geni:** Fibroblast büyüme faktörünü kodlar (68).

**f) p53 geni:** Hücre siklusunda G1 fazından S fazına ilerlemeyi inhibe eden tümör baskılayıcı gendir. Bu gende mutasyon ve delesyonlar sonucu olan değişiklikler malign transformasyona neden olur. Agresif biyolojik davranış, büyük tümör boyutu, sık aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkilidir.

**g) cerb-B2:** Meme kanserlerinde cerb-B2' nin prognostik ve prediktif önemi bulunmaktadır. Meme kanserli hastalarda % 25-30 oranında cerb-B2 amplifikasyon ve overekspresyonu bildirilmiştir. Bir çok çalışmada özellikle lenf nodu pozitif olan hastalarda cerb-B2 amplifikasyon/overekspresyonunun hastaliksız yaşam ve sağ kalım süresi üzerine negatif etkisi olduğu bildirilmiştir. Yani cerb-B2 pozitifliği tümörün agresif davranışı ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir. Aynı zamanda çalışmalar cerb-B2' nin bazı tedavi rejimlerinin belirlenmesine katkısı ve bu tedavi rejimlerine cevapta prediktif rolünden bahsetmektedir (69).

## **2.10. İCAM-1 ve VCAM-1:**

### **2.10.1. Adezyon melekülleri ve tümör metastazı:**

Tümör metastazı birçok basamaktan oluşan kompleks bir olaydır. Tümör hücrelerinin dolaşıma katılması için öncelikle ekstraselüler matrikse invazyonu gerekmektedir. Ekstraselüler matriks kollajen, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşur. Bir karsinom öncelikle alttaki bazal membranı aşmalı, sonra interstisyel bağ dokusunu geçmeli ve sonunda vasküler bazal membrana penetre olarak dolaşıma katılmalıdır. Bu siklus tümör hücre embolisi uzak bir bölgede damar dışına çıktığı zaman organ metastazı yaparken tekrarlanır. Dolaşıma katılan tümör hücreleri konakçı immün hücreleri tarafından tahrip edilir. Kan akımındaki bazı tümör hücreleri dolaşan lökosit ve özellikle trombositlere yapışıp kümelenerek emboli oluşturur. Kümelenen tümör hücreleri antitümör konakçı efektör hücrelerinden biraz korunur. Serbest tümör hücreleri damar dışına çıkar ve tümör embolisi vasküler endotele yapışır. Sonra hücreler invazyonla oluşan mekanizmaya benzer mekanizma ile bazal membranı geçer. Ekstraselüler matriksin invazyonu dört basamakta tamamlanır (70,71).

1. Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması
2. Tümör hücrelerinin matriks komponentlerine tutunması
3. Ekstraselüler matriksin parçalanması
4. Tümör hücrelerinin göçü

Metastatik sürecin ilk basamağı tümör hücrelerinin gevşemesidir. E-cadherin hücreler arası zank gibi görev yapar ve sitoplazmik parçası  $\beta$ -catenine tutunur. E-cadherine bitişik moleküller sadece hücreleri bir arada tutmaz, fakat aynı zamanda E-cadherin aracılığındaki homotipik adezyon  $\beta$ -catenin yoluyla büyüme karşıtı sinyalleri taşır. Serbest  $\beta$ -catenin büyüme uyarıcı genlerin kopyalanmasını aktive eder. Epitelyal kanserlerin tamamında E-cadherin genlerinin mutasyonuna bağlı inaktivasyonu veya  $\beta$ -catenin genlerinin aktivasyonu ile E-cadherin fonksiyonu kaybolmuştur. İmmünglobulin ailesinde yer alan adezyon moleküllerinden VCAM-1 ve İCAM-1' deki değişiklikler de invazyona katkıda bulunur. Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeyinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan immünglobulin ailesinden endotelial adezyon moleküllerince düzenlenir (71). Bu adezyon molekülleri arasında bulunan İCAM-1 ve VCAM-1 salgılanması TNF (tümör nekroz faktör) ve IL-1 (interlökin-1) gibi sitokinler tarafından uyarılır. Integrinler membran boyunca bulunan ve ekstraselüler matriks için reseptör görevi de olan heterodimerik (farklı  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinden oluşan) glikoproteindir. İCAM-1 için ana integrin reseptörleri LFA-1 (CD11a/18) ve Mac-1 (CD11b/CD18) iken VCAM-1 integrin VLA-4' e bağlanır (72). Bu integrinler normalde lökosit membranlarında mevcut olmasına karşın, lökositler kemotaktik ajanlar veya diğer uyarıcılarla uyarılıncaya kadar uygun bağlayıcılara bağlanamazlar. Ancak bu şekilde integrinler, endotelial adezyon moleküllerine yüksek bağlanma çekimini oluşturacak yapısal değişikliğe uğrar (73).

Endotelial hücre adezyon molekülleri tümör oluşumunda ve konak savunma mekanizmasında çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde pek çok kanser tipinde bu moleküllerin artmış düzeyine rastlamaktayız. Adezyon moleküllerinin artmış düzeyleri kanser hücrelerinin primer tümörden uzaklaşmasını etkileyerek, kanser hücrelerinin göçüne katkıda bulunmakta ve uzak organ metastazına neden olabilmektedir. Bu da hastanın surveyini belirlemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (4).

### **2.10.2. İCAM-1:**

70-120 kDa ağırlığında aktive endotel hücrelerinde eksprese edilen Ig süperailisinin bir üyesidir (72). Bunlar beyaz kan hücrelerince eksprese edilen integrinlerin hedef

ligamanlarıdır ve heterofilik bağlanma yaparlar. İCAM-1 hemopoetik hücrelerden makrofaj, monosit, aktive T ve B hücrelerinde bulunur (74). Non-hemopoetik yüzey hücrelerinden ise; vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, timus epitel hücreleri, fibroblast, meme karsinom hücreleri (75), özefagus kanseri, mide-kolon-rektum karsinomu hücreleri (77), mesane karsinom hücreleri, karaciğer kanseri (76), renal hücreli karsinom (78), akciğer adenokarsinomu (79), mezotelyoma, uveal melanom (80), pankreas kanseri (81), tiroid papiller karsinomu (82), derinin skuamöz hücreli karsinomu ve keratoakantomun (83), baş ve boyun kanserleri (84) epitel hücrelerinde bulunur.

İCAM-1 'in soluble formları kanser hastalarının kanlarında normale göre yüksek bulunmuştur (85,86). Meme kanserinde, mide kanseri, kolon ve rektum kanseri, serviks kanseri, glioblastoma, malign melanoma ve larinks kanserinde kandaki solubl düzeyleri incelenmiştir (72,87). Çalışmaların tümünde İCAM-1 ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

### **2.10.3. VCAM-1:**

100-110 kDA ağırlığında primer olarak lenfositlerde, eozinofillerde ve bazofillerde eksprese edilen bir moleküldür. Ayrıca damar düz kas hücresi, fibroblast, makrofaj, böbreğin proksimal tüp epitel hücreleri, lenfoid dendritik hücre (4) ve aktive endotel hücrelerinde bulunur. Meme karsinom hücreleri (75,88), mide kanseri, kolon ve rektum kanseri, böbrek karsinomu, derinin skuamöz hücreli karsinomu ve keratoakantom, uveal melanom, oral skuamöz hücreli karsinom, akciğer adenokarsinomu, mezotelyoma, osteosarkom, pankreas kanseri, tiroid papiller karsinomu, nöroblastom hücrelerinin VCAM-1 ile ekspresyonu incelenmiştir (81).

VCAM-1, VEGF (Vasküler endotelial growth faktör) varlığında, vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. VCAM-1' in endotel hücrelerinde bulunması, lökositlerin endotele adezyonunda büyük rol oynar. İnvitro VCAM-1, melanom hücre dizilerine bağlı olarak bulunmaktadır. VCAM-1'in artmış ekspresyonunun metastazı hızlandırdığı düşünülmektedir.

## **2.11. Siklin D1:**

### **2.11.1. Karsinogenez:**

Karsinogenezisin temelinde ölümcül olmayan genetik bir hasar vardır. Somatik hücrelerin genomunda ortaya çıkan mutasyon sonucu tek bir öncü hücrenin klonal artımı ile tümöral kitle gelişmeye başlar. Fenotipik ve genotipik olarak çok basamaklı bu olayın yol açtığı değişimler, tümör hücrelerinin hızla ve sınırsız çoğalmasına ve çevre dokuya yayılmasına neden olur (89). Bu sırada gelişen ek mutasyonlar sonucu birbirlerinden farklı özellikli hücreler ortaya çıkar ve tümörün heterojenitesi oluşur. Ayrıca bu hücreler özgün mikroçevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptirler. Protoonkojenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin seri mutasyonları farklı mekanizmalar aracılığı ile malign fenotipin oluşumuna katkıda bulunur (90). Normal bir hücre siklusunda presentetik faz G1, DNA sentez fazı S, premitotik faz M fazıdır. Hücre büyümesinde growth faktör (GF) normal büyüme kontrol yoluyla ilişkili genlerin salınımını etkileyerek hücre proliferasyonuna yol açar. Büyüme kontrol yoluyla ilişkili genler protoonkojenlerdir. Bu genlerin salınımı normal büyüme ve rejenerasyon boyunca sıkı kontrol altındadır. Bu tür protoonkogenlerin yapısında oluşacak değişiklik kanserin karakteristiği olan kontrolsüz hücre büyümesini sağlayan onkogenlere dönüşümü sağlar. Gerek normal hücre siklusu için gerekse kanser oluşum basamaklarında önemli olan üç sistem vardır.

1. Hücre yüzey reseptörleri
2. Sinyal iletim sistemi
3. Transkripsiyon faktörleri

Sonuçta büyüme faktörleri reseptörlerine bağlanır ve onları aktive eder, uyarı iletiminde görevli proteinler fosforile olur, kinazlar serisi aracılığı ile sinyal nükleusa iletilir, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu DNA sentezi başlar ve hücre S fazına girer (91,92). Normalde tümör gelişimini inhibe eden tümör supresör genler; kimyasal maddeler, radyasyon ve bazı virüslerin etkisiyle genetik hasar ya da mutasyonlara uğrayabilir. Bu hasar kalıtsal olarak gen dizilerinde de bulunabilir ve en çok hücre siklusunu düzenleyen genlerde olur.

-Büyümeyi sağlayıcı genlerin (protoonkojenler) aktivasyonu

-Büyümeyi inhibe edici genlerin (tümör supresör) inaktivasyonu

-Programlanmış hücre ölümünü kontrol eden genlerin (apoptosis) inaktivasyonu

Organizmada çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkojenlerin anormal ekspresyonu, karsinogenezde rol oynar. Protoonkojenlerin, onkojenlere dönüşümü nokta mutasyonu, gen amplifikasyonu ve kromozomlarda yeniden düzenlemelerle oluşabilir. Nokta mutasyonunda, miktarı normal hiperaktif bir protein üretilir. Gen amplifikasyonunda ise, normal protein aşırı miktarda üretilir. Kromozomlarda yeniden düzenlemede, normal proteinin fazla üretimi veya füzyon proteininin oluştuğu görülür.

Karsinogenezde etkili olan onkojenler beş gruptur;

1. Büyüme faktörleri
2. Büyüme faktörlerinin reseptörleri
3. Sinyal iletilen proteinler
4. Nükleus düzenleyiciler
5. Siklinler

Bunların normal protoonkojenlerden farkı; düzenleyicilerinin olmaması ve üretimlerinin büyüme faktörleri veya diğer dış uyarılara bağımlı olmamasıdır. Büyüme faktörlerinin hücre siklusuna girmesini regüle eden kontrol mekanizmaları şunlardır;

### **2.11.2. Siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve inhibitörleri:**

Hücrenin siklusuna girmesi ve progresyonları siklinlere bağlıdır. Siklinler etkilerini siklin bağımlı kinazlarla kompleks yaparak gerçekleştirir. Siklusun her fazında farklı siklinler etkindir. Örneğin G1 den S fazına geçişte Siklin D, G2' den M fazına geçişte siklin B' ler etkindir. Hücre siklusunda G1' den S fazına geçişte hücreye çoğalması için veya durması için uyarı gider. Bunun kontrolünü sağlayan ise tümör supresör bir gen olan Retinoblastom (Rb) genidir. G1 progresyon gösterirse siklinlerden D grubu birikir. Bunlar CDK' ları aktive eder. Oluşan Siklin/CDK kompleksi retinoblastom geninin fosforile olmasını sağlar. Retinoblastom geninin aktif hali az fosfor taşıyan yapıdadır ve E2F ailesi transkripsiyon faktörlerini bağlayarak hücre bölünmesini engellemektedir. Siklin ve CDK komplekslerinden fosfor alarak hiperfosforile olan Rb geni inaktive olduğunda E2F proteinlerini serbest bırakarak hücrenin S fazına girişi için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlar. Böylece hücre S fazına girer ve DNA sentezi gerçekleşir.

Hücre bir kez S fazına girerse büyüme faktör stimülasyonu olmasa da bölünmeye devam eder. M fazında ise Rb molekülünden fosfor alınarak tekrar defosforile hale getirilmektedir. Ailevi retinoblastom gen delesyonlarında erken yaşta, bilateral ve multipl retinoblastomlar, daha az sayıda da osteosarkomlar oluşmaktadır. Somatik retinoblastom mutasyonları ise meme, mesane kanserleri, glioblastom ve akciğerin küçük hücreli kanserlerinde bildirilmiştir (39).

Siklin/CDK kompleksinin etkileri CDK inhibitörleri ile ortadan kaldırılır. Bunlar p21, p27, p16, p57, p15, p18, p19' dur. Siklusta bu inhibitörlerle siklusun normal dengesi sağlanmaya çalışılır. Uyarı çoğalma yönünde ise siklinler aktive olur. Durma yönünde ise inhibitörler aktive olur. Siklin aktivasyonunu bozan mutasyonlar hücre çoğalmasına uygun zemin hazırlar. Siklin D gen proteini meme, özofagus, karaciğer kanseri, mantle zon lenfoma gibi hastalıklarda aşırı salınır.

p21, GTPaz aktivatörü olup hücre morfogenezi, hücre motilitesi, hücre canlılığı, anjiogenez ve mitoz gibi pek çok hücresele fonksiyonda görev alır. Hücre motilitesine ek olarak p21' in artmış aktivitesi meme kanseri hücrelerinin invazivliği ile koreledir (93). Bazı çalışmalarda p21 aktivasyonunun meme kanserlerinde SD1 ekspresyonu ile korelasyonu da bildirilmiştir (94).

### **2.11.3. Siklin D1 :**

SD1, 36kDa ağırlığında, siklin bağımlı kinazlar CDK4 ve CDK6 ile aktif enzim kompleksleri oluşturarak hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesini düzenleyen, G1siklinler ailesine ait nükleer bir proteindir (8,9,10). SD1 proteininin hücre siklusunun ilerlemesinde kritik bir rolü vardır. Bu proteinin ekspresyonunun regülasyonunun bozulması, meme kanserini de içeren birçok malign tümörel gelişimden sorumlu tutulmaktadır (11,12). SD1 aşırı ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bazı çalışmalarda primer meme kanseri ile SD1 aşırı ekspresyonu arasında ilişki saptanırken, bir kısım çalışmada ise bu iki antite arasında bağlantı bulunamamıştır (95,96,97). SD1 aşırı ekspresyonunun kötü prognoz, daha agresif ve metastatik tümör davranışı ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte, iyi prognoz göstergesi olan iyi differansiye karsinomlar ve östrojen pozitifliği ile ilişkili bulunduğu

çalışmalar da mevcuttur (98,99). SD1' in majör insan onkogeni olması ve birçok meme kanserinde patojenik bir köşetaşı rolü oynaması nedeniyle, seçilmiş uygun tümörlerin gelecekte anti-SD1 tedavisinden yarar göreceği öngörülmektedir (13). Literatürde İDK olgularında SD1 ekspresyonu % 20-81 arasında değişmektedir (96,100,101,102). Düşük dereceli invaziv karsinomlarda SD1 ekspresyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir (96,102).

## **2.12. Katepsin D:**

Meme kanserlerinde çok sayıda biyolojik parametre çalışılmıştır ve bu çalışmalar, gelişiminde çok çeşitli biyolojik olayın rol oynadığını göstermiştir. Bunlar arasında KD en popüler olanlardan biridir. İlk defa 1980' de tanımlanmış proteolitik bir enzim olup, kanser hücreleri ve stromal hücreler tarafından salgınır (103). Stromanın sindirilmesi ve bazal membranın yıkılmasına katkıda bulunur. Bu özellikleri sayesinde tümör hücreleri göç ve invazyon yeteneğini artırır ve daha sonra metastaz geliştirirler (104). KD proteininin aynı zamanda mitojenik rolü olduğu bulunmuştur (105). Daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğunda KD yüksek ekspresyonunun hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım süresinde kısalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (103,106). Bir diğer çalışmada ise ER pozitif veya lenf nodu tutulumu olan hastalarda KD over ekspresyonunun, uzun sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (107).

KD, bazal membranlar ile reaksiyona girebilen ve meme karsinogenezisinde ve metastaz potansiyelinde rol alabilen lizozomal bir proteindir (108). Aynı zamanda KD, plazminojen aktivatör sistem ile birlikte ekstrasellüler matriksin sindirilmesinde de önemli role sahiptir (109). Bu biyolojik özellikleri nedeniyle KD' nin meme kanserinin prognozunu belirlemede önem taşıması muhtemeldir. Literatürdeki çalışmalardan bazılarında KD seviyesi enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) (110) yöntemi ile bazılarında Western-Blot yöntemi ile (111) bazılarında İHK olarak (112) belirlenmiştir. İHK çalışmaların, özellikle son yıllarda sıklığı artan küçük tümörlerde ve daha fazla vakanın araştırılabileceği İHK çalışmalarda üstünlüğü vardır. Ayrıca KD ekspresyonunun stromal hücrelerde mi, tümör hücrelerinde mi yoksa in-situ alanlarda mı olduğu gibi, lokalizasyonu immünhistokimya ile net bir şekilde belirlenebilmektedir. Bu proteinin stromal matriks ve bazal membranda bulunan proteoglikan maddeleri parçalayarak

invazyon ve sonrasında metastazlarla tümör progresyonunu kolaylaştırmasının yanısıra, meme kanserli hastalarda yaşam süresini belirlemede prognostik değerinin de bulunabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur (14-17).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1. Olgu Seçimi:**

Çalışmamızda 05.01.2006-03.02.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji bölümüne modifiye radikal mastektomi (MRM), tru-cut biyopsi, eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve sonrasında aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan ve İDK tanısı konulan 153 adet hastaya ait parafin bloklar, hazır boyalı lamlar, daha önceden İHK olarak ER, PR, cerb-B2 ile boyanmış lamlar, İHK çalışma yapmak ve patolojik prognostik parametreleri değerlendirilmek için seçildi. Olgulara ait tüm preparatlar (hazır lam ve parafin blok) yeniden gözden geçirilerek değerlendirildi. Bu bloklar %10' luk formalin fiksasyonu ve rutin doku takibi sonucu hazırlanmış parafin bloklardı. Hazır boyalı lamlar Hemotoksilen &Eosin (H&E) ile boyanmış lamlar olup tüm olgular ışık mikroskopunda incelendi.

Aksiller lenf nodu metastazı ve kapsül invazyonu olanlar (Grup 1), aksiller lenf nodu metastazı olup kapsül invazyonu olmayanlar (Grup 2) ve aksiller lenf nodu metastazı olmayanlar (Grup 3) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Her üç gruptan randomize 20 vaka seçilerek İHK inceleme için tümörlere ait en uygun parafin bloklar tespit edildi. Olguların hepsi kadın ve invaziv duktal karsinom tanısı almıştı. Aşağıdaki parametreler göz önüne alınarak 153 adet olgu incelendi;

1. Yaş
2. Sağ ya da sol memede yerleşim
3. Tümör boyutu: 2 cm' den küçük, 2-5 cm arasında olanlar ve 5 cm' den büyük olarak gruplandırıldı.
4. Paget hastalığı yok ya da var olarak değerlendirildi.
5. Aksiller lenf nodu tutulumu yok ya da var olarak değerlendirildi.
6. Metastatik aksiller lenf nodu sayısı: Aksiller kürataj materyalinden ayıklanan lenf nodlarında tutulum yok, 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve 4' den çok aksiller lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildi.
7. Metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu yok ya da var olarak değerlendirildi.

8. Histolojik grade: Elston ve Ellis' in ortaya koyduğu Modifiye Bloom-Richardson yöntemi kullanıldı. Tübüler yapı, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı değerlendirilerek toplam skor 3-5 ise; Grade 1, 6-7 ise; Grade 2, 8-9 puan ise; Grade 3 olarak gruplandırıldı.
9. Multifokalite: Tümörün kaç odakta olduğu belirlendi.
10. Tümör içi DKİS yok ya da var olarak değerlendirildi.
11. Kadran: Üst dış, alt dış, üst iç ve alt iç kadran yerleşimine göre değerlendirme yapıldı.
12. İHK ER pozitifliği: yok, 1, 2, 3 olarak değerlendirildi.
13. İHK PR pozitifliği: yok, 1, 2, 3 olarak değerlendirildi.
14. İHK cerb-B2 pozitifliği: yok, 1, 2, 3 olarak değerlendirildi.
15. İHK: İCAM-1 için boyanma yok 0, % 10' a kadar 1, % 10-50 arası; 2, >% 50 ise 3 pozitif olarak değerlendirildi.
16. İHK VCAM-1 için: yok 0, % 10' a kadar 1, % 10-50 arası 2, >% 50 ise 3 pozitif olarak değerlendirildi.
17. İHK SD1 için: yok 0, % 50' ye kadar 1, >% 50 ise 2 pozitif olarak değerlendirildi.
18. İHK KD için: yok 0, %10' a kadar 1, %10-50 arası 2, >% 50 ise 3 pozitif olarak değerlendirildi.

### **3.2. İmmünohistokimyasal Boyama:**

Her üç gruptan randomize 20 olgu seçilerek Thermo Fisher Scientific-Lab Vision CD54/ICAM-1 Ab-4 (Clone 23G12), CD106/VCAM-1 Ab-3 (Clone 1.4C3), Cyclin D1/Bcl-1 (SP4), Cathepsin D Ab-1 antikoru kullanılarak İHK olarak 60 lam boyandı. Bunun için doku bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler yapıp Surgipath marka double adhezivli lamlara alındı. Kesitlerde rutin deparafinizasyon işlemi aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

1. Bir gece boyunca 37 derecelik etüvde ve sabah 1,5-2 saat 56 derecelik etüvde inkübasyon.
2. Üç kez altışar dakika ksilen banyosu.
3. Üç kez altışar dakika sırası ile 96, 80, 70 derecelik etil alkol banyosu.
4. Distile su banyosu.

Deparafinizasyon işlemi sonrası İCAM-1, SD1, KD için İHK boyama işlemi: Antijenin yeniden kazanılması için antikorun uygulanacağı kesitlerin bir litrelik sitrat solüsyonu içinde düdüklü tencerede 20 dakika işleme tabii tutulmuştur. Soğuması için 20 dakika sitrat solüsyonu içinde bekletilmiştir.

VCAM-1 için İHK boyama işlemi: %10 luk EDTA doldurulmuş şale içerisinde mikrodalga fırında 5' er dakikalık 3 defa ısıtılması işlemi uygulanmıştır. Soğuması için 20 dakika EDTA solüsyonu içinde bekletilmiştir.

Her 4 antikor için aşağıdaki basamaklardan geçirilerek boyama işlemi yapılmıştır.

1. 5 dakika distile suda bekletilerek rehidratasyon
2. Dokunun kenarları kalem ile çizildikten sonra Phosphate buffered saline (PBS) ile 5 dakika yıkama
3. %3' lük hidrojen peroksit ile 5 dakika inkübasyon ile endojen peroksit aktivitesinin ortadan kaldırılması
4. Distile su ile yıkama ve 5 dakika PBS banyosu
5. 10 dakika blokaj (UV blok)
6. PBS' den hızla geçirildi
7. Primer antikor uygulanması; her örnek için 100-150 mikron 1/300 dilüsyonda hazırlanan primer antikorda 60 dakika inkübasyon
8. PBS ile 5 dakika yıkama
9. Biotinlenmiş sekonder antikor ile 10 dakika inkübasyon
10. PBS ile 5 dakika yıkama
11. Streptavidin-Horseradish peroksidaz ile 10 dakika inkübasyon
12. PBS ile 5 dakika yıkama
13. AEC substrate sistem ile 8 dakika süren inkübasyon
14. Distile su ile yıkama
15. Zemin boyaması için Mayers hemotoksilende 5 dakika bekletme
16. Musluk suyu ile 5 dakika yıkama
17. Distile suda 5 dakika bekletme
18. Su bazlı kapama malzemesi (large volume vision mount) ile kapatma

### **3.3. İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi:**

İHK incelemede İCAM-1 ve VCAM-1 için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilerek boyanma yok 0, %10' a kadar 1, %10-50' ye kadar 2, >% 50 3 pozitif olarak değerlendirildi. SD1 için hücre nükleusları nükleer boyanma şiddetine göre boyanma yok 0, %50' ye kadar 1, >% 50 2 pozitif, KD için sitoplazmik ince granüler boyanma pozitif kabul edilerek boyanma yok 0, %10' a kadar 1, %10-50' ye kadar 2, >% 50 3 pozitif olarak değerlendirildi. İCAM-1 için pozitif kontrol tonsil, VCAM-1 için plasenta, SD1 için mantle zon lenfoma tanısı verilmiş barsak dokusu, KD için karaciğer dokusu kullanıldı. Her dört antikor için de, ışık mikroskobunda en yoğun boyanan alanlarda 40x büyütmede 1000 hücre sayıldı ve yüzde olarak belirtildi.

### **3.4. İstatistiksel analiz:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında,  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR:

Çalışmamızda 05.01.2006-03.02.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji bölümüne MRM, tru-cut biyopsi, eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve sonrasında aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan İDK tanısı konulan 153 adet hastaya ait parafin bloklar, H&E ile boyanmış lamlar, daha önceden İHK olarak ER, PR, cerb-B2 ile boyanmış lamlar ile her 3 gruptan randomize olarak seçilen her biri İHK olarak İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanmış 60 vaka değerlendirilmiştir.

Grup 1 % 24 (n:37), grup 2 % 46 (n:70), grup 3 % 30 (n:46) oranlarındaydı.

Grup 1' in yaş ortalaması 51,85±12,47 (min:32, max:79), grup 2' nin yaş ortalaması 60,55±14,17 (min:31, max:78), grup 3' ün yaş ortalaması 50,40±8,86 (min:33, max:63) olarak bulundu. Gruplarımız arasında yaş açısından istatistiksel farklılık yoktu.

Tümör Grup 1' de % 49, Grup 2' de 51, Grup 3' te % 52 sağ, Grup 1' de % 51, Grup 2' de 49, Grup 3' te %48 sol memede yerleşim göstermekteydi. Gruplarımız arasında sağ ya da sol memede yerleşim açısından istatistiksel farklılık yoktu.

Grup 1, 2, 3 arasında tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Gruplarla metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,001). Grup 1' de metastatik aksiller lenf nodu sayısının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 4.1).

Aksiller lenf nodu metastazı	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	n	%	n	%	n	%
Yok	0		0		46	100
1-3	6	16	49	70	0	
>4	31	84	21	30	0	

p=0,001

$\chi^2= 89,58$

**Tablo 4.1:** Grup 1, 2, 3 ile metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasında ilişki.

Grup 1, 2, 3 arasında üst dış kadran, alt dış kadran, üst iç kadran, alt iç kadran yerleşimi açısından istatistiksel olarak ilişki mevcut değildi ( $p>0,05$ ).

Grup 1, 2, 3 arasında İCAM-1, VCAM-1 ve SD1 negatifliği ve pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Grup 1, 2, 3 arasında KD boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Grup 1' de KD pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 4.2).

KD boyanması	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	n	%	n	%	n	%
Negatif	1	5	9	45	4	20
1 (+)	3	15	5	25	3	15
2 (+)	4	20	5	25	2	10
3 (+)	12	60	1	5	11	55

$p=0,001$

$\chi^2= 22,15$

**Tablo 4.2:** Grup 1, 2, 3 ile KD boyanmasındaki arasında ilişki.

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında sağ ya da sol memede tümör yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında Paget hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında metastatik lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

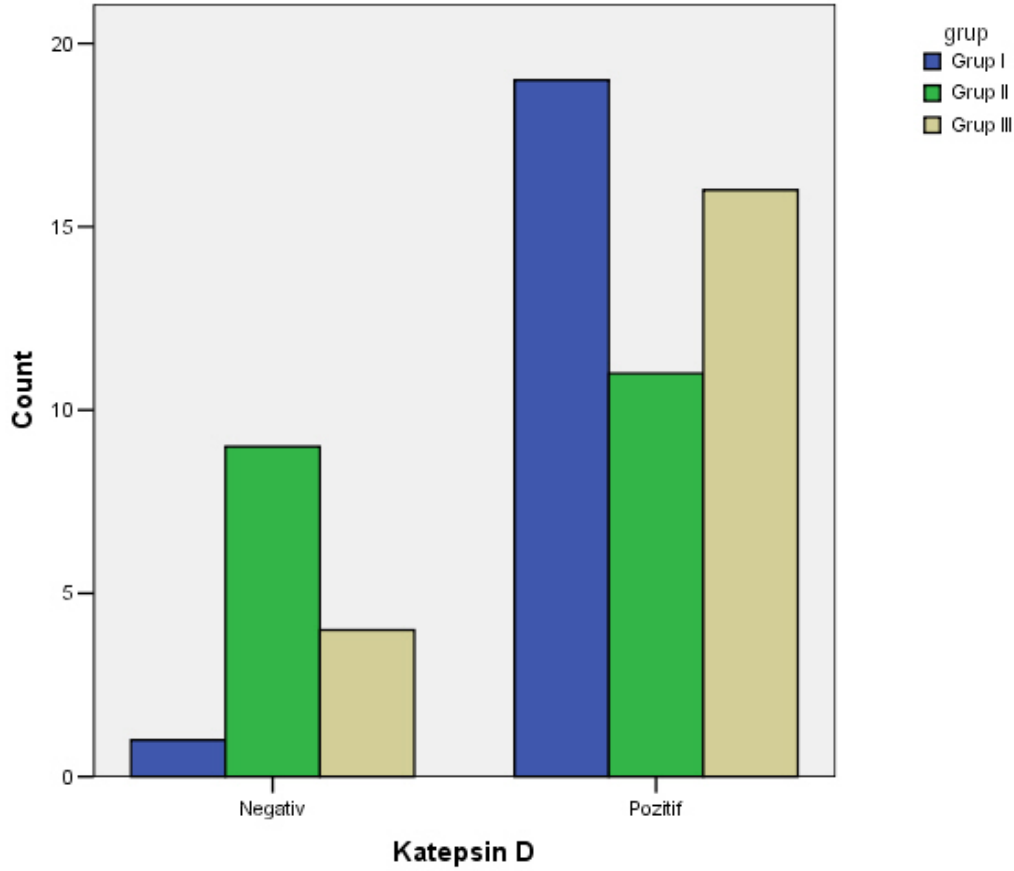
KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,040$ ). Kapsül invazyonu olan vakalarda KD pozitifliğinin belirgin olduğu izlendi ( Tablo 4.3, Grafik 4.1).

Kapsül invazyonu	KD negatif		KD pozitif	
	n	%	n	%
Yok	13	32	27	68
Var	1	5	19	95

p=0,040

$\chi^2= 6,806$

**Tablo 4.3:** KD boyanması negatif ve pozitif gruplar ile metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu arasında ilişki.



**Grafik 4.1:** KD boyanması negatif ve pozitif gruplar ile metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu arasında ilişki.

İCAM-1, VCAM-1, SD1 boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında histolojik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında odak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında DKİS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında üst dış, alt dış, üst iç ve alt iç kadrın açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplar ile ER boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,019$ ). ER pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 4.4).

ER boyanması	VCAM-1 negatif		VCAM-1 pozitif	
	n	%	n	%
Negatif	23	92	2	8
1 (+)	11	100	0	
2 (+)	10	63	6	37
3 (+)	6	75	2	25

$p=0,019$

$\chi^2= 9,96$

**Tablo 4.4:** VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplar ile ER boyanması arasında ilişki.

İCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında ER boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplar ile PR boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,006$ ). PR pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 4.5).

PR boyanması	VCAM-1 negatif		VCAM-1 pozitif	
	n	%	n	%
Negatif	22	92	2	8
1 (+)	8	100	0	
2 (+)	6	50	6	50
3 (+)	14	88	2	12

p=0,006                      x<sup>2</sup>= 11,60

**Tablo 4.5:** VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplar ile PR boyanması arasında ilişki.

İCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar ile PR boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

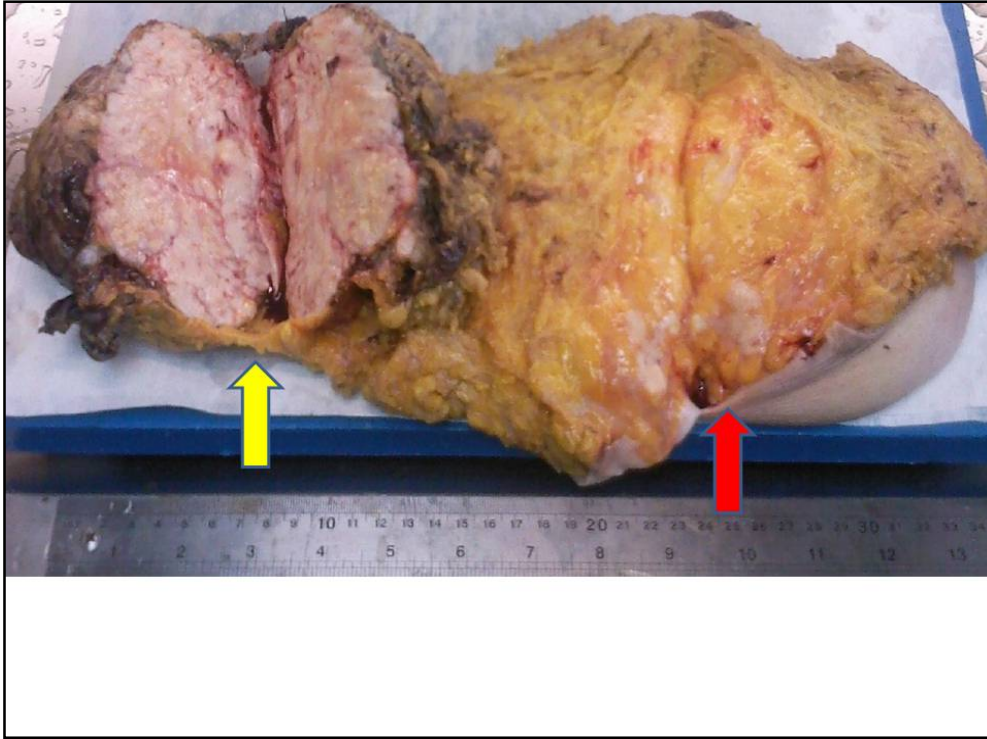
İCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla, cerb-B2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,03). İCAM-1 boyanması negatif vakalarda cerb-B2 negatifliği dikkati çekmiştir (Tablo 4.6).

cerb-B2 boyanması	İCAM-1 negatif		İCAM-1 pozitif	
	n	%	n	%
Negatif	31	91	3	9
1 (+)	4	50	4	50
2 (+)	7	64	4	36
3 (+)	6	86	1	14

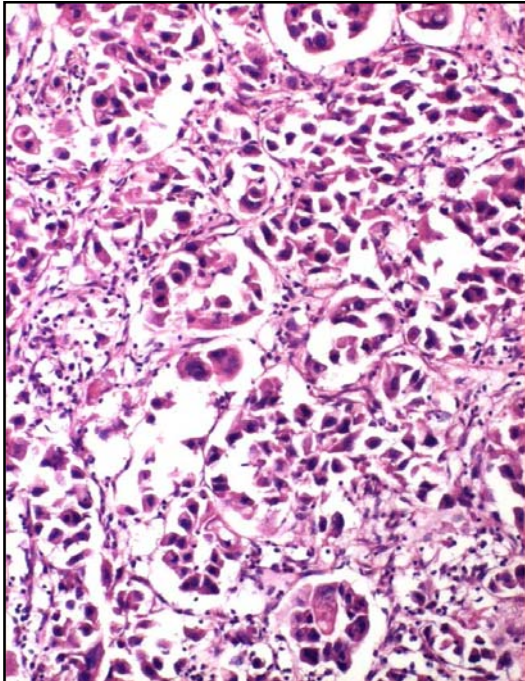
p=0,03                      x<sup>2</sup>= 9,13

**Tablo 4.6:** İCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla cerb-B2 arasında ilişki.

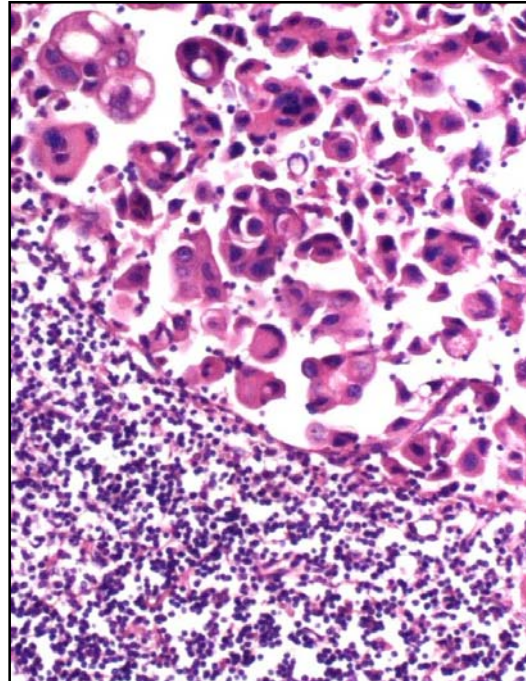
VCAM-1, SD1 ve KD negatif ve pozitif gruplar arasında cerb-B2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).



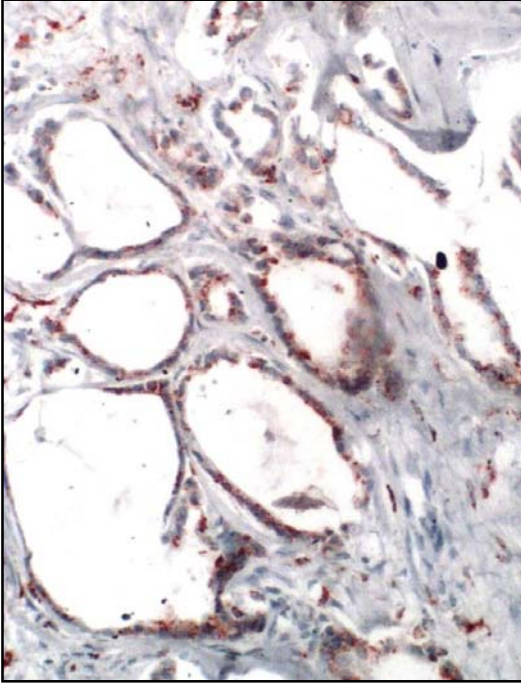
**Resim 4.1.** Kırmızı ok: Memede İnvaziv Duktal Karsinom odağı  
Sarı ok : Aksiller lenf nodu metastazı



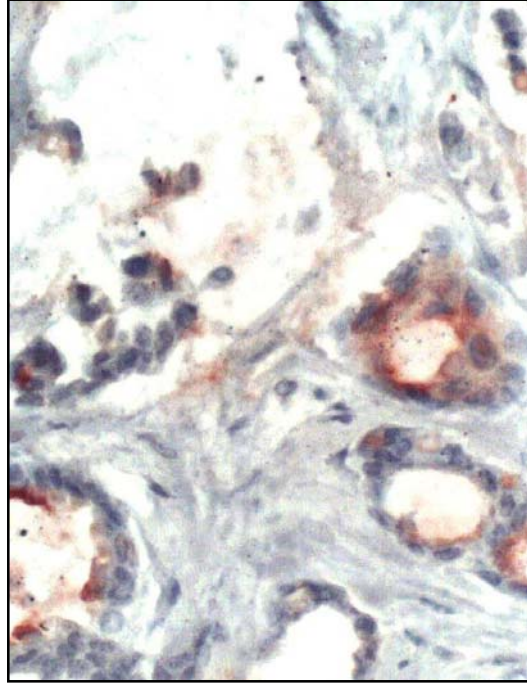
**Resim 4.2.** Memede invaziv duktal karsinom H&E 100X



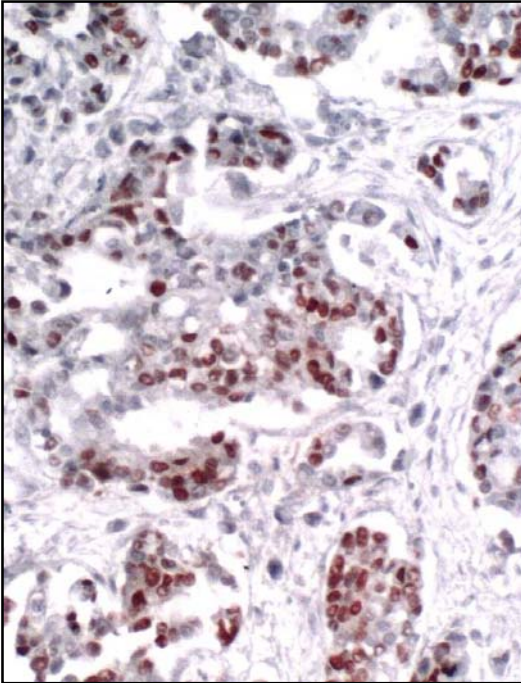
**Resim 4.3.** İnvaziv duktal karsinom aksiller lenf nodu metastazı H&E100X



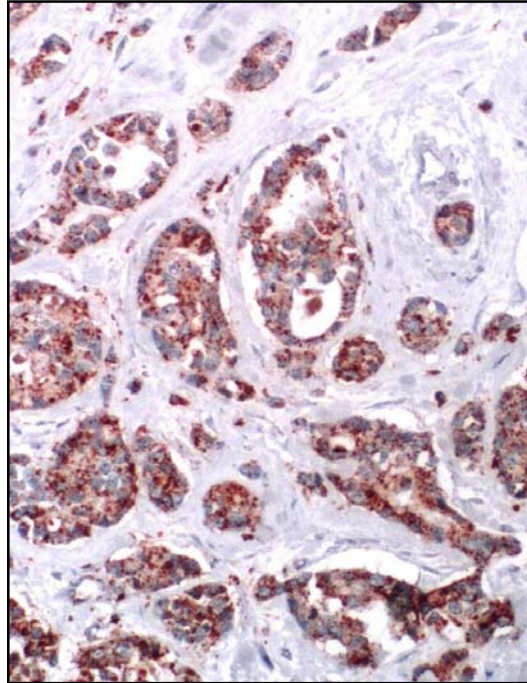
**Resim 4.4.** ICAM-1 ile pozitif sitoplazmik boyanma



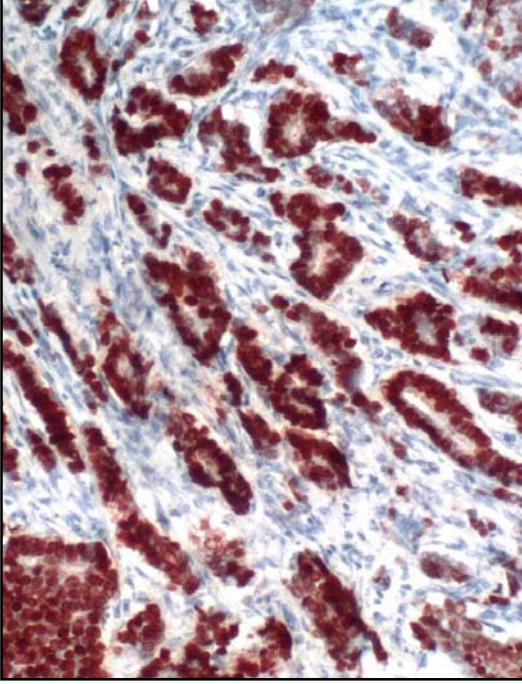
**Resim 4.5.** VCAM-1 ile sitoplazmik boyanma



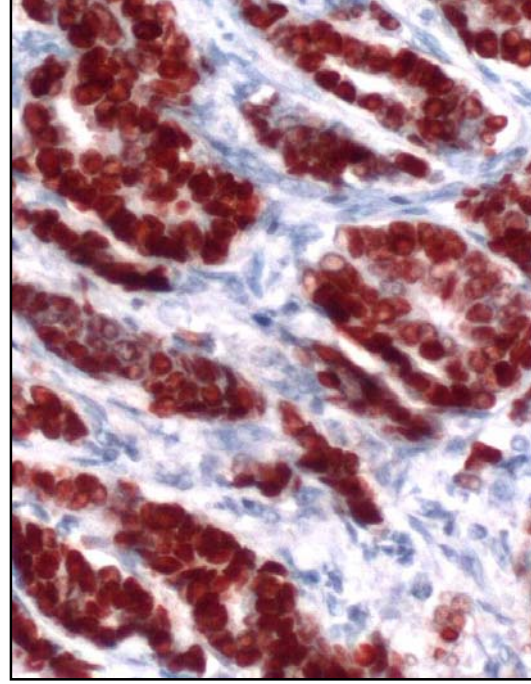
**Resim 4.6.** SD1 ile pozitif nükleer boyanma



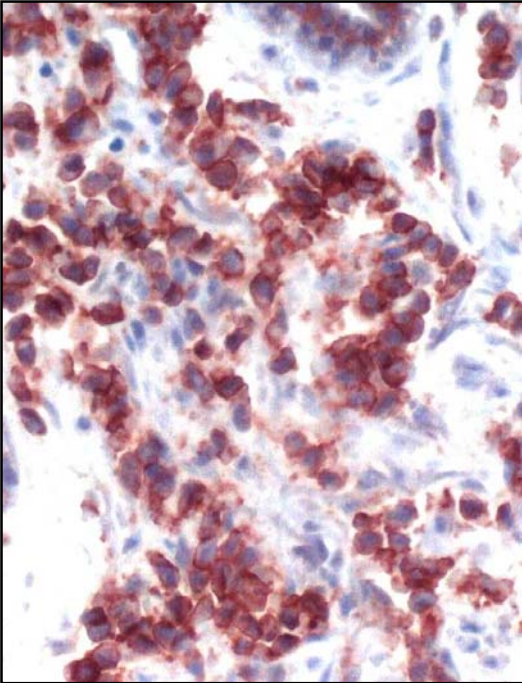
**Resim 4.7.** KD ile pozitif sitoplazmik boyanma



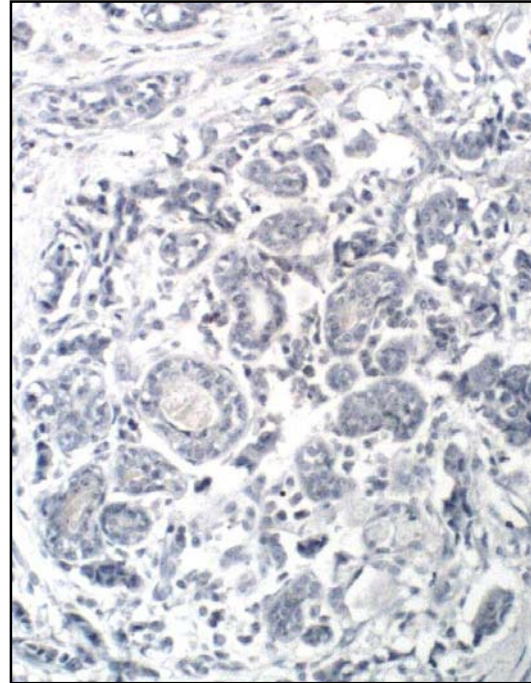
**Resim 4.8.** ER ile pozitif nükleer boyanma



**Resim 4.9.** PR ile pozitif nükleer boyanma



**Resim 4.10.** Cerb-B2 ile pozitif Sitoplazmik membran boyanması



**Resim 4.11.** İHK negatif boyanma paterni

## 5. TARTIŞMA:

Meme kanserleri, kadınlarda en sık görülen, uygun tanı ve tedavi metodları ile uzun yaşam süreleri elde edilebilen kanserlerdir (1,2,3). Bu tümörlerin en sık rastlanan tipi İDK olup, çalışmamızda invaziv duktal karsinom tanısı almış 153 adet olgu kullanılmıştır.

Genel olarak tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en güvenilir parametreler TNM sınıflaması ile saptanabilir. Sağ kalım açısından en önemli prognostik faktörler arasında aksiller lenf nodu metastazı kabul edilen en önemli prognostik parametredir. Ayrıca tümör evresi, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer diferansiyasyon derecesi, lenfatik invazyon, hormonal boyanma da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (39,113,114).

Son yıllarda özellikle hücre siklusu, proliferasyon ve apoptoz' u inceleyen genetik moleküler faktörler çok sayıda araştırmacı tarafından ön planda tutulmaktadır. Ayrıca adezyon moleküllerinin artmış düzeyleri kanser hücrelerinin primer tümörden uzaklaşmasını etkileyerek, kanser hücrelerinin göçüne katkıda bulunmakta ve uzak organ metastazına neden olabilmektedir. Bu da hastanın surveyini belirlemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (4). KD stromal matriks ve bazal membranda bulunan proteoglikan maddeleri parçalayarak invazyon ve sonrasında metastazlarla tümör progresyonunu kolaylaştırmasının (14,15) yanısıra, meme kanserli hastalarda yaşam süresini belirlemede prognostik değerinin de bulunabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur (21, 22).

Çalışmamızda İCAM-1 negatif ve pozitif boyanan gruplarla cerb-B2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. İCAM-1 negatif boyanan vakalarda cerb-B2 negatifliği dikkati çekmiştir. Literatürde İCAM-1 ve meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişkiye değinen farklı sonuçlar mevcuttur. Bunlardan bazıları şöyledir;

Ogawa ve arkadaşları invaziv meme karsinomlarında nükleer grade ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında negatif korelasyon bulmuşlar (115).

Hanlon ve arkadaşları (116), Köstler ve arkadaşları (87), Regidor ve arkadaşları (117) İCAM-1 immünreaktivitesi ile meme karsinomu diferansiyasyonu arasında korelasyon olmadığını belirlemişlerdir.

Charpin ve arkadaşları (118), Hanlon ve arkadaşları (116), Köstler ve arkadaşları (87), Regidor ve arkadaşları (117) tümör çapı ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Ogawa ve arkadaşları (115) invaziv meme karsinomlarında tümör çapı ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında negatif korelasyon bulmuşlar.

Sheen ve arkadaşları (72) tümör çapı arttıkça İCAM-1 boyanmasının arttığını ileri sürmüşlerdir.

Hanlon ve arkadaşları (116), Köstler ve arkadaşları (87), Regidor ve arkadaşları (117) lenf nodu metastazı ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Fujihara ve arkadaşları (119), Maeda ve arkadaşları (120), Ogawa ve arkadaşları (115) lenf nodu metastazı olan vakalarda İCAM-1 ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Sheen ve arkadaşları (72), Alexiou ve arkadaşları (121) ise lenf nodu metastazı olan vakalarda İCAM-1 ekspresyonunun arttığını ileri sürmüşlerdir.

Hanlon ve arkadaşları (116), Köstler ve arkadaşları (87), Bacus ve arkadaşları (88), Regidor ve arkadaşları (117) meme karsinomlarında ER ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Hanlon ve arkadaşları (116), Köstler ve arkadaşları (87), Bacus ve arkadaşları (88), Regidor ve arkadaşları (117) meme karsinomlarında PR ile İCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da İCAM-1 negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu, grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi, ER, PR boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ve ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla ER boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ER pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde İCAM-1 deki gibi VCAM-1 ve meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişkiye değinen farklı sonuçlar mevcuttur.

Çalışmamızda VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla PR boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. PR pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.

Charpin ve arkadaşları (118) invaziv meme karsinomlarında PR ile VCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Charpin ve arkadaşları (118), Regidor ve arkadaşları (117) meme karsinomlarında tümör diferansiasyonu ile VCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Hanlon ve arkadaşları (116) VCAM-1 immünreaktivitesi ile meme karsinomlarında tümör diferansiasyonu ile VCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek gradeli meme karsinomu vakalarında düşük gradeli meme karsinomlarına göre VCAM-1 immünreaktivitesini yüksek tespit etmişlerdir.

Ding ve arkadaşları (122) tümör çapı azaldıkça VCAM-1 ekspresyonunun azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Charpin ve arkadaşları (118), Regidor ve arkadaşları (117) meme karsinomlarında tümör çapı ile VCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Hanlon ve arkadaşları (116), Charpin ve arkadaşları (118), Regidor ve arkadaşları (117) lenf nodu metastazı ile VCAM-1 immünreaktivitesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da VCAM-1 negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu, grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi, cerb-B2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ve ilişki bulunmamıştır.

Literatürde invaziv duktal karsinom olgularında SD1 ekspresyonu %20-81 arasında değişmektedir (96,100,101,102).

Çalışmamızda da SD1 boyanması grup 1'de % 75, grup 2' de % 45, grup 3' te % 65 bulunmuş olup literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Literatürde meme karsinomlarında SD1 ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur.

2002 yılında Naidu R ve arkadaşları SD1'in prognostik parametrelerle karşılaştırmışlar ve lenf nodu metastazı ile kuvvetli ilişki saptarlarken, histolojik grade, yaş, proliferasyon indeksi ve östrojen pozitivitesi arasında ilişki bulamamışlardır (123).

Oh YL ve arkadaşları ise 2001 yılında aynı konuda yaptıkları çalışmada p21 ve SD1 gibi markırlar ile yaş, tümör boyutu, histolojik tip, nükleer ve histolojik grade, nekroz, mitotik indeks, ER gibi prognostik parametreleri karşılaştırmışlardır. Ancak SD1 ile prognostik parametreler arasında hiçbir ilgi saptamamışlardır (124).

Hwang TS ve ekibi de bu markırlarla ilgili farklı sonuçlar oluşuna değinerek 2003 yılında yaptıkları 175 olgudan oluşan çalışmalarında SD1 ve östrojen pozitivitesinin birlikteliğinde survinin uzamış olduğunu ancak uzak metastaz varlığının da tespit edildiği gibi çelişkili sonuçlara ulaşmışlardır. Ayrıca tümör boyutu küçük, histolojik grade'i düşük ve östrojen pozitivitesi yüksek olgularda SD1 pozitivitesi yüksek bulunmuştur (125).

1999 yılında İngiltere'de Kenny FS ve arkadaşlarının yaptığı 253 olgudaki çalışma sonuçlarına göre ise SD1, meme kanserlerini % 50 sinde salınan ancak yaş, menapozal durum, aksiller lenf nodu durumu, vasküler invazyon, tümör boyutu, tipi ve grade'i gibi prognostik parametrelerle ilişkisi saptanmayan proliferatif bir markır olarak tanımlanmıştır. SD1 salınımı ile ER varlığı arasında doğrudan bağlantı olmamasına rağmen, ER ile SD1 birlikteliğinin surviyi etkilediğini ve tedaviye yanıtın düşük olduğu belirtilmiştir. ER negatif olgularda ise klinik bir korelasyonun bulunmadığını bildirmiştir (126).

SD1 aşırı ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (95). Bazı çalışmalarda primer meme kanseri ile SD1 aşırı ekspresyonu arasında ilişki saptanırken (96), bir kısım çalışmada ise bu iki antite arasında bağlantı bulunamamıştır (97).

SD1 aşırı ekspresyonunun kötü prognoz, daha agresif ve metastatik tümör davranışı ile ilişkili (98) olduğu belirtilmekle birlikte, iyi prognoz göstergesi olan iyi

differentiyeli karsinomlar ve östrojen pozitifliği ile ilişkili bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (6).

Literatürde SD1 aşırı ekspresyonunun, kanser progresyonu ya da prognoz ile korelasyonunun gösterilemediği çalışmalar çoğunluktadır (96). SD1 ve prognoz ilişkisi ile ilgili ilk çalışmalarda, SD1 amplifikasyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (98).

Çalışmamızda SD1 negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu, grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi, ER, PR, cerb-B2 boyanması açısından istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır.

G Yılmaz ve arkadaşları 2008 yılında KD, TK1 ve SD1 antikörlerinin benign ve malign hücrelerdeki ekspresyon oranları karşılaştırıldığında, malign hücrelerde artmış ekspresyon göstermeleri, her üç antikorun da lezyonun malign karakterini ortaya koymada yardımcı olabileceğini ortaya koymuşlardır. KD ekspresyonunun, tümör hücrelerinin invaziv potansiyel kazanmasında etkili olabileceğini göstermesi açısından tümörün biyolojik davranışını belirlemede önemli rol oynadığını düşünmüşlerdir. SD1 ekspresyonunun iyi prognoz göstergesi olabileceği ve daha iyi yaşam süreleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (127).

Çalışmamızda KD negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kapsül invazyonu olan vakalarda KD pozitifliğinin belirgin olduğu izlendi. Literatürde meme karsinomlarında KD ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Altinyollar H ve arkadaşları 2007 yılında meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda ekstranodal invazyonun prognostik faktörlerle ve surveye ilişkisini araştırdıkları 650 vakalık çalışmalarında, ekstranodal invazyon olan gruptaki surveyin ekstranodal invazyon olmayanlara göre daha kötü olduğunu bulmuşlardır (128).

Fisher BJ ve arkadaşları ekstrakapsüler aksiller lenf nodu yayılımını survey, hastalıktan bağımsız survey için prognostik önemli bir faktör olarak bulmuşlar ve

sayısına bakılmaksızın pozitif seviye 1 ve 2 aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan ektranodal yayılım bulguları olan hastalara meme/göğüs duvarı ve supraklavikular radyoterapi önermişlerdir (129).

Aziz ve arkadaşları KD pozitifliği ile aksiller lenf nodu metastazı arasında korelasyon tespit etmemişler (130).

Fernandez-Aguilar S ve arkadaşı low grade invaziv duktal karsinomda KD'nin metastaz ve neoplastik progresyon ile ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir (131).

KD, meme kanserli hastalarda sağkalım oranını belirlemede immünohistokimyasal olarak kullanılabilir bir marker olup; klinik çalışmalar, meme kanseri hücrelerinde artmış KD düzeyinin erken rekürrens ve ölüm oranları ile ilgili bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir (18). KD düzeyinin yüksek olmasının kötü prognoz göstergesi olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

İnvaziv duktal karsinomda tümör derecelerinin artışı ile stromal hücrelerde KD ekspresyon oranının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (132).

Literatürde immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerindeki KD ekspresyonu ile meme kanseri hastalarının yaşam süreleri arasında pozitif korelasyon saptayan bir çalışmanın yanısıra,(133) birçok çalışmada negatif korelasyon (134,135) bulunduğu bildirilmiştir.

Losch ve arkadaşları, tümör hücrelerinde KD ekspresyonunun, evre, nükleer derece, genel yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi ile ilişkili olduğunu bulmuştur (106).

Yine Westley ve arkadaşları (103) İHK olarak tümör hücrelerinde KD ekspresyonunun univaryete testlerde kötü sağ kalım ile ilişkili olduğunu, oysa Henry ve arkadaşları (107) İHK ile belirledikleri KD ekspresyonunun iyi prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Aziz ve arkadaşlarının çalışmasında ise KD ekspresyonu ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (130).

Yayınların çoğunda birbirleri ile ilişkisiz oldukları bildirilmişse de (136,137) bazılarında c-erbB-2 pozitif vakaların çoğunluğunun KD pozitif olduğu ve bu grubun KD negatif olanlara göre farklı davrandığı vurgulanmıştır (138).

Ö Canöz ve arkadaşları KD ekspresyonunun nüks ve metastatik potansiyel ile yakından ilişkili olduğunu ve meme kanserlerinde günümüzde de en önemli prognostik faktörlerin lenf nodu tutulumu ve tümör büyüklüğü olduğu göz önüne alınarak, KD immünreaktivitesinin özellikle lenf nodu pozitifliği göstermeyen ve/veya küçük tümörlerde cerb-B2 ekspresyonu ile birlikte kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (139).

Çalışmamızda KD negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi, ER, PR, cerb-B2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda Grup 1, 2, 3 arasında metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Grup 1' de metastatik lenf nodu sayısının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda Grup 1, 2, 3 arasında KD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Grup 1' de KD pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.

## 6. SONUÇLAR:

1. KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,040$ ). Kapsül invazyonu olan vakalarda KD pozitifliğinin belirgin olduğu izlendi. Bu nedenle eksizyonel, tru-cut biyopsilerde İDK tanısı alan ve kuvvetli KD boyanması tespit edilen, klinik ve radyolojik olarak lenf nodu tutulumu olan hastalarda kapsül invazyonu olabileceği öngörülebilir. Bu bulgu hastanın tedavisinin planmasında da yardımcı olacaktır.
2. İCAM-1, VCAM-1, SD1 boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu açısından istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
3. VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla ER boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,019$ ). ER pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.
4. İCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplarla ER boyanması arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
5. VCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla PR boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,006$ ). PR pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.
6. İCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplarla PR boyanması arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
7. İCAM-1 boyanması negatif ve pozitif gruplarla cerb-B2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,03$ ). İCAM-1 boyanması negatif vakalarda cerb-B2 negatifliği dikkati çekmiştir.
8. VCAM-1, SD1 ve KD negatif ve pozitif gruplarla cerb-B2 boyanması arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
9. İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD boyanması negatif ve pozitif gruplar arasında yaş, sağ ya da sol memede tümör yerleşimi, tümör çapı, metastatik aksiller lenf

nodu sayısı, Paget hastalığı, grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi açısından istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

10. Grup 1, 2, 3 arasında tümör çapı arasında istatistiksel olarak korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

11. Gruplar arasında metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Grup 1' de metastatik lenf nodu sayısının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.

12. Grup 1, 2, 3 arasında İCAM-1, VCAM-1 ve SD1 negatifliği ve pozitifliği açısından istatistiksel olarak korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

13. Grup 1, 2, 3 arasında KD boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Grup 1' de KD pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.

## 7. ÖZET:

Bu çalışma 153 adet invaziv duktal meme karsinomu olgusunda yaş, sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu, histolojik grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi parametrelerin tespiti sonrasında İHK yöntem ile belirlenen İCAM-1, VCAM-1, SD1, KD ve daha önceden İHK olarak boyanan ER, PR, cerb-B2 ekspresyonlarının ilişkilerini ve varsa birbirlerine olan üstünlüklerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Aksiller lenf nodu metastazı ve kapsül invazyonu olanlar (grup 1), aksiller lenf nodu metastazı olup kapsül invazyonu olmayanlar (grup 2) ve aksiller lenf nodu metastazı olmayanlar (grup 3) olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

İCAM-1 boyanması negatif vakalarda cerb-B2 negatifliği dikkati çekmiş olup, cerb-B2 ile VCAM-1, SD1 ve KD arasında ilişki tespit edilmedi.

ER pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiş olup, ER ile İCAM-1, SD1 ve KD arasında ilişki tespit edilmedi.

PR pozitifliğinin kuvvetli olduğu vakalarda VCAM-1 pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiş olup, PR ile İCAM-1, SD1 ve KD arasında ilişki tespit edilmedi.

Metastatik aksiller lenf nodlarında kapsül invazyonu olan vakalarda KD pozitifliğinin belirgin olduğu izlenmiş olup, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu ile İCAM-1, VCAM-1 ve SD1 arasında ilişki tespit edilmedi.

Grup 1'de metastatik aksiller lenf nodu sayısının daha fazla ve KD pozitifliğinin belirgin olduğu dikkati çekmiştir.

Yaş, sağ veya sol memede yerleşim, tümör çapı, Paget hastalığı, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, histolojik grade, odak sayısı, DKİS, kadran yerleşimi parametreleri ile İCAM-1, VCAM-1, SD1 ve KD negatif ve pozitif boyanan gruplar arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilmedi.

**Anahtar kelimeler:** İnvaziv duktal meme karsinomu, prognostik faktörler, İCAM-1, VCAM-1, SD1, KD

## 8. ABSTRACT

It was aimed to compare ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1), SD1(cyclin D1), KD(cathepsin D) with expression degrees and ER (estrogen receptor), PR(progesterone receptor), cerb-B2 (HER-2/neu) expression which had been evaluated before, and to determine relationship between these IHC (immunohistochemistry) findings after establishing age, right or left side localization, tumor size, Paget disease, number of metastatic axillary lymph nodes, invasion of capsule in metastatic axillary lymph nodes, histological grade, number of focus, presence of DCIS (ductal carcinoma in situ), quadrant localization in 153 cases with invasive ductal breast carcinoma in this study.

Three group was formed; the cases with invasion of capsule in metastatic axillary lymph nodes were called as group 1, the cases with was axillary nodal metastasis, without capsule invasion, were cases called as group 2, and with no axillary nodal metastasis, were called as group 3.

We established that the cases which were negative for ICAM-1, were negativite for cerb-B2. However, there was no association between cerb-B2 and VCAM-1, SD1, KD.

In cases which were strongly positive for PR, were positivite for VCAM-1. There was no association between PR and ICAM-1, SD1, KD.

In the cases with capsule invasion in axillary lymph nodes; strongly positive with KD was determined. There was no association between capsule invasion in metastatic axillary lymph nodes and ICAM-1, SD1, KD expression.

In group 1, a higher frequency of axillary nodal metastasis and strongly positivite with KD was significant.

There was no statistically significant difference between negative and positive groups with ICAM-1, VCAM-1, SD1 and KD. Also, there was no statistically significant difference between parameters such as age, right or left side localization, tumor size, Paget disease, number of metastatic lymph nodes, histological grade, number of focus, presence of DCIS, quadrant localization.

**Key Words:** Invasive ductal breast carcinoma, prognostic factors, ICAM-1, VCAM-1, SD1, KD.

## 9. KAYNAKLAR:

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden s, et al. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J.Clin:50;7-33:2000
2. Baring CC, Squires TS,Tong T: Cancer Statistics 1993 CA.Cancer J Clin,43:7-26,1993
- 3.Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstatistikleri, Kadınlarda Görülen Kanser Oranları,1999
4. G Velikova, RE Banks, Agearing, et al. Circulating soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. British Journal of Cancer 1997;76:1398-404
5. Kiyoshi Maeda, Soon-Myoung Kang, Tetsuji Sawada, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and prognosis in colorectal cancer. Oncology Reports 2002;9:511-4
6. Carson WE 3rd, Liang MI. Current immunotherapeutic strategies in breast cancer. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 841-60.
7. McArthur HL, Hudis CA. Breast cancer chemotherapy. Cancer J 2007;13:141-7.
8. Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, et al. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. Histopathology 2000; 37: 232-40.
9. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, et al. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. Genes Dev 1993; 7: 812-21.
10. Shoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. Histopathology 1999; 35: 393-400.
11. Fantl V, Richardson MA, Smith R, et al. Gene amplification on chromosome band 11q13 and oestrogen receptor status in breast cancer. Int J Cancer 1990; 26: 423-9.
12. Leong ACK, Hanby AM, Potts HWW, et al. Cell cycle proteins do not predict outcome in grade I infiltrating ductal carcinoma of the breast. Int J Cancer (Pred Oncol) 2000; 89: 26-31.
13. Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. J Clin Oncol 2005; 23: 4215-24.

14. Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, et al. Relationship between cathepsin D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1997; 76: 661-6.
15. Rochefort H. Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 125-30.
16. Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Cathepsin-D in primary breast cancer: Prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer* 1999;79:300-7.
17. Robertson JFR, O'Neill KL, Thomas MW, et al. Thymidine kinase in breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 663-7.
18. Duffy MJ, Brouillet JP, Reilly D, et al. Cathepsin D concentration in breast cancer cytosols: correlation with biochemical, histological and clinical findings. *Clin Chem* 1991; 37: 101-4.
19. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. *Pathology of the Breast* 1st ed. Appleton&Lange. 1992; 1-24.
20. Silverberg SG, Masood S. The Breast. In: Silverberg SG, De Lellis RA, Frable W.J ed. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology* 3.ed.Churchill Livingstone:New York.1997;575-673.
21. Lester SC, Cotran RS, The Breast In: Cotran RS, Kumar V, Collins T ed. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1999; 1093-119.
22. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins R, Dyson M. In: *Gray's Anatomy*. 8th ed. Great Britain. 1995: 4217-40.
23. Rosai J. Breast. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. New York. 1996;1565-1639.
24. Mccarty KS, Tucker JA, Breast. In: Sternberg SS ed. *Histology for Pathologists*. 1st ed. Raven Press. New York. 1992; 893-902.
25. Egan RL: Multicentric Breast Carcinomas. *Cancer* 1982; 49: 1123-1130
26. Atıcı V, Tunalı C, Genç V, Kayaselçuk F, Tuncer İ,Erkişi M, Burgut R: Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;23(I):35-43

27. Laura C. Collins, Stuart J.Schnitt Breast, Chapter 3. In: Histology for Pathologist, ed. Stacey E.M.Ils, Lippincott Williams and Wilkins, 2007 third ed.: 57-69.
28. Sharkley FS, Allred DC, Valente Ph T: Breast, chapter 70. In: Anderson's Pathology eds. Damjanov J, Linder J, Mosby-Year Book, St. Louis, 1996 tenth ed.:2354-85
29. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA: Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Cancer 7;80: 1188-97
30. Tavasoli F, Deville P. WHO classification of tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Tract, ed. Tavasoli F, Deville P, IARC Press, 2003
31. Damjanov I, Linder J: Anderson's Pathology. 10. ed. St. Louis: Mosby 1996;2369-81.
32. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. Br J Cancer. 1991 Apr;63(4):634-5.
33. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, Blamey RW. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. Eur J Surg Oncol. 1991 Jun;17(3):251-7.
34. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. Br J Cancer. 1984 Jul;50(1):23-30.
35. Sternberg SS, Atonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. Diagnostic Surgical Pathology. In: Sternberg SS, editor. Infiltrating carcinoma. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.349-385.
36. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. Histopathology. 1983 Jul;7(4):525-36.
37. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol. 1990 Mar;21(3):333-8.
38. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. Histopathology. 1980 Nov;4(6):613-30.
39. Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji, Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007 s.723-42.

40. Welsch CW. Host Factors Affecting the Growth of Carcinogen-Induced Rat Mammary Carcinomas: A review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res.* 1985; 45 (8) 3415-43
41. Robinson SP, Jordan VC. Reversal of the antitumor effects of tamoksifen by progesteronin the 7,12-dimethylbenzanthracene-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res.*1987 15;47(20):5386-90
42. Dickson RB, Lippman ME: Molecular basis of breast cancer, in *Molecular Basis of Cancer*. Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA (eds) Philadelphia, Saunders 2001, pp.313-42.
43. Tavasoli FA: *Pathology of The Breast*, Chapter 1, 2, 9,10. Appleton and Lange,1999 second ed.:1-24, 27-59, 401-467, 481-555
44. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001 second ed.:1-22, 253-256, 325-364, 627-52.
45. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Dunkan LJ : Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b NO MO). *Cancer* 1995;76(11):2266-73.
46. Clayton F, Hopkins CL : Pathologic correlates of prognosis in lymph node -positive breast carcinomas. *Cancer* 1993;71(5):1780-9.
47. Tsuchiya A, Abe R, Kanno M, Ohtake T, Fukushima T, Nomizu T, Kimijima I: Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Surg Today* 1997;27(3):213-6.
48. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disseases of the Breast*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins 1999; 489-627
49. Rose DP, Royak- Schaler R: Tumor biology and prognosis in black breast cancer patients: a review. *Cancer Detect Prev* 2001;25(1): 16-31
50. Demark - Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP : Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1997 May;97(5): 519-26
51. Kumar NB, Lyman GH, Allen K, Cox CE, Schapira DV: Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 1995;76 (2): 243-8

52. Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivotto IA : Relationship between tumor location and relapse in 6781 women with early invasive breast cancer. J Clin Oncol 2000;18(15):2828-35
53. Romieu I, Berlin J.A, Colditz G.; Oral contraceptives and breast cancer. Cancer,1;2253-2263,1990.
54. Topuz, E.; Meme Kanseri,Birinci Baskı,İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul,1997.
55. Egan RL: Multicentric Breast Carcinomas. Cancer 1982; 49: 1123-30
56. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC: Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer 1995 Jan 1;75(1):65-71
57. Zhang T, Tu X, Xu W : A study of prognostic factors in breast cancer: histological grading. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 1998 Dec; 27(6): 405-8.
58. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA:Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Cancer 7;80: 1188-97
59. Koral HS: Meme kanserlerinde histolojik grade ve elastozis ilişkisi. Uzmanlık Tezi Konya 1993.
60. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kentenich CR, Gastrop S, Wischnic A, Dimpfl T, Kindermann G, Riethmuller G, Schlimok G: Cytokeratin positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, III breast cancer. N Engl J Med 2000 Feb 24;342(8):525-33
61. Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich CR, Rjosk D, Schindlbeck C, Dimpfl T, Sommer H, Braun S: Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. Cancer 2000 May 15;88(10):2252-9
62. Jeng MH, Shupnik MA, Bender TP, Westin EH, Bandyopadhyay D, Kumar R, Masamura S, Santen RJ. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. Endocrinology 1998;139(10) :4164-74.
63. Walker RA. Estrogen receptor and its potential role in breast cancer development. J Pathol. 1999; 188:229-30.

64. Rosen PP. Biological markers of prognosis, In: Rosen PP ed. Breast Pathology. 1st ed. Lippincott - Raven Publishers New York. 1997; 295-321
65. Boumeester VK, Van Der Kwast TH, Van Putten WLJ, Claassen C, VanOoijen B, Henzen-Logman SC. Immunohistochemical determination of androgen receptors in relation to estrogen and progesterone receptors in female breast cancer. *Int J Cancer*. 1992; 52:581-4.
66. Bryan RM, Mercer RC, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. *Cancer*. 1984; 54:2436-40.
67. Lester SC, Cotran RS, The Breast In: Cotran RS, Kumar V, Collins T ed. Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1999; 1093-119.
68. Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T, Defrenne A, Lafontaine JS, Sertour J, Pujol H, Jeanteur P, Rochefort H. Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: Relationship with c-myc, c-erb B-2 and int-2 oncogene amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer*. 1990; 26(4):437-41.
69. Hanna W. Testing for HER2 status. *Oncology*. 2001; 61:22-30.
70. C. Charpin, S. Garcia, L. Andrac, et al. VCAM(IGSF) Adhesion Molecule Expression in Breast Carcinomas Detected by Automated and Quantitative Immunocytochemical Assays. *Hum Pathol* 1998;29:896-903
71. George K.K, Carlo P, Victor E. G. Adhesion Molecules and Tumor Metastasis. *Human Pathology* 1998;29:889-92
72. Shyr-Ming S.C, Hock-Liew E, Chih-Wei S, et al. Serum Levels of Circulating Adhesion Molecule-1 in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research* 1997;17:2823-26
73. Tavassoli FA: Pathology of the breast 2 nd ed. Connecticut, Appleton and Lange, 1999
74. Tokahiko T, Ryutaro K, Kunio T, et al. Nitric oxide up-regulates the expression of intercellular adhesion molecule-1 on cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications* 1999;257:395-9
75. Shahina A. Jaswinder K, Kamala D.P, ICAM-1, VCAM-1 and regulated on activation normal T cell expressed and secreted are expressed by human breast carcinoma cells and support eosinophil adhesion and activation. *Am J. Pathol* 2000;157:313-21

76. Luigi P.R, Petronella A.J.M.D.L, Christian M, et al. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in human malignant mesothelioma. *Journal of Pathology* 1996;179:226-71
77. Christoph A.M, Helmut F, Bodo K, et al. Over expression of ICAM-1, VCAM-1 and ELAM-1 might influence tumor progression in colorectal cancer. *Int. J. Cancer (Pred Oncol.)*1998;79:76-81
78. K.Tanabe; S.C.campell, J.P. alexander, et al. Molecular regulation of ICAM-1 expression in renal cell carcinoma. *Urol. Res.* 1997;25:231-8
79. Zhong J, Bruce A.W, Louis S, et al. Expression of ICAM-1, VCAM-1 and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Modern pathology* 1998;11:1189-92
80. Gerasimos A, Herald S, Andreas S. Expression of the cell adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and NCAM in uveal melanoma. A clinicopathological study. *Oncology* 2000;58:83-8
81. Adrien A.T.C, Laszlo Z.H, Arthur Z, et al. Adhesion molecules in human pancreatic cancer. *Journal of surgical oncology* 2002;79:93-100
82. F. Tanda, A. Cossu, L. Bosincu, et al, ICAM-1 immunoreactivity in well-diferantiated thyroid papillary carcinomas. *Modern pathology* 1996;9:53-6
83. Nicole D.M, Bruce R.S, Michael M. VCAM and ICAM adhesion molecules distinguish keratoacanthomas from cutaneous squamous cell carcinomas. *Modern pathology* 2003;16:8-13
84. C.M. Liu, T.S. Sheen, J.Y. Ko, et al. Circulating ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 in head and neck cancer. *British journal of cancer* 1999;79:360-2
85. Y.S. Gho, P.N. Kim, H.C. Li, et al, Stimulation of tumor growth by human soluble intercellular adhesion molecule-1. *Cancer research* 2001;61:4253-57
86. Bianca M.W, Ulrich T, Roman B, et al. Soluble E-selectin enhances intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression in human tumor cell lines. *Expremental C. Research* 1997;237:364-70
87. D.M. O'Hanlon, H. Fitzsimons, J. Lynch, et al. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *Europen Journal of Cancer* 2002;38:2252-7

88. S.S. Bacus, C.R. Zelnick, D.M. Chin, et al. Medullary carcinoma is associated with expression of ICAM-1: Implication to its morphology and clinical behavior. *Am J Pathol* 1994;145:1337-48
89. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
90. McCormick F. Signalling networks that cause cancer. *Trends Cell Biol* 1999; 12: 53-56
91. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. *Nature* 2001;411: 355-364.
92. Powsen T, Raina M, Nash P. Interaction domains: From simple binding events to complex cellular behavior. *FEBS Letters* 2002; 513: 2-10
93. SK Rayala, AH Talukder, S Balasenthil, R Tharakan, CJ Barnes, R Wang, M Aldaz, S Khan R Kumar. p21 activated kinase 1 regulation of estrogen receptor- $\alpha$  activation involves serine 305 activation linked with serin 118 phosphorylation, *Cancer Res* 2006; 66 (3) 1694-1701
94. RA Wang, H Zang, S Balasenthil, D Medina, R Kumar. Pak1 hyperactivation is sufficient for mammary gland tumor formation. *Oncogene* 2006; 25 (20):2931-6.
95. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, et al. Overexpression of cyclin D1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 415-418.
96. Van Diest PJ, Michalides RJAM, Jannink I, et al. Cyclin D1 expression in invasive breast cancer: correlations and prognostic value. *Am J Pathol* 1997; 150: 705-711.
97. Moinfar F, Man YG, Lininger RA, et al. Use of keratin 34 $\pm$ E12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type-benign and malignant intraductal proliferations. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1048-1058.
98. Henry JA, Hennessy C, Levet DL, et al. Int-2 amplification in breast cancer: Association with decreased survival and relationship to amplification of c-erbB2 and c-myc. *Int J Cancer* 1993; 53: 774-780.
99. Hwang TS, Han HS, Hong YC, et al. Prognostic value of combined analysis of cyclin D1 and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Pathol Int* 2003; 53: 74-80.
100. Gillett C, Fantl V, Smith R, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res* 1994; 54: 1812-1817.

101. Michalides R, Hageman P, van Tinteren H, et al. A clinicopathological study on overexpression of cyclin D1 and of p53 in a series of 248 patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 728-34.
102. Nomura AMY, Lee J, Kolonel LN, et al. Breast cancer in two populations with different levels of risk for the disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 496-502.
103. Westley B, Rochefort H. A secreted glycoprotein induced by estrogen in human breast cancer cell lines. *Cell*. 1980; 20: 353-62.
104. Isola J, Weitz S, Visakorpi T, et al. Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11: 36-43.
105. Takei Y, Higashira H, Yamamoto T, Hayashi K. Mitogenic activity toward human breast cancer cell line MCF-7 of two bFGFs purified from sera of breast cancer patients: co-operative role of cathepsin D. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 43: 53-63.
106. Losch A, Tempfer C, Kohlberger P, et al. Prognostic value of cathepsin D expression and association with histomorphological subtypes in breast cancer. *Br J Cancer*. 1998; 78: 205-9.
107. Henry JA, McCarthy AL, Angus B, et al. Prognostic significance of the estrogenregulated protein, cathepsin D, in breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer*. 1990; 15; 65: 265-71.
108. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node negative breast cancer A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Annals of Surgery*. 2002; 235:10-6.
109. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer*. 1997; 3;72: 1-22.
110. Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti Panici P, Mancuso S, Messori A. Relationship between cathepsin-D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 1997; 76: 661-6.
111. Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, Meijer van Gelder ME, van Putten WL, Klijn JG. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer* 1999; 79: 300-7.

112. Roger P, Daures JP, Maudelonde T, et al. Dissociated overexpression of cathepsin D and estrogen receptor alpha in preinvasive mammary tumors. *Hum Pathol.* 2000; 31: 593-600.
113. Albertini JJ, Lyman GH, COX C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996; 1818-1822,276.
114. Ellis I, 16-17.04.2005, Cerrahi Meme Patolojisi Günleri :Traditional histological prognostic factors in breast cancer.experience of standardisation and quality assurance in the UK, İstanbul.
115. Ogawa Y, Hirakawa K, Nakata B, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in adhesive breast reflects low growth potential, negative lymph node involvement, and good prognosis. *Clin Cancer Res.* 1988;4:31-6.
116. D.M O'Hanlon, H. Fitzsimons, J. Lynch, et al. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *European Journal of Cancer* 2002;38:2252-7.
117. Regidor PA, Callies R, Regidor M, et al. Expression of the cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in the cytosol of breast cancer tissue, benign breast tissue and corresponding sera. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:377-83
118. C.Charpin, S. Garcia, L. ADrac, et al. VCAM (IGSF) adhesion molecule expression in breast carcinomas detected by automated and quantitative immunocytochemical assays. *Hum Pathol* 1998;29:896-903
119. T. Fujihara, M. Yashiro, T. Inoue, et al. Decrease in ICAM-1 expression on gastric cancer cells is correlated with lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 1999;2:221-5
120. K. Maeda, SM. Kang, T. Sawada, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and prognosis in colorectal cancer. *Oncology Reports* 2002;9:511-4.
121. D. Alexiou, A.J. Karayiannakis, K.N. Syrigos, et al. Serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer patients: Correlations with clinicopathological features, patient survival and tumour surgery. *European Journal of Cancer* 2001;37:2397-7.
122. YB. Ding, GY Chen, JG Xia, XW Zang, et al. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol* 2003;9:1409-14.

123. Naidu R, Wahab NA, Yadau MM, Kutty MK. Expression and amplification of cyclinD1 in primary breast carcinomas: Relationship with histopathological types and clinicopathological parameter. *Oncol Rep.* 2002; 9 (2): 409-16
124. Oh YL, Choi JS, Song SY, Ko YH, Han BK, Nam SJ, Yang JH. Experience of p21 Waf1, p27 Kip 1 and cyclin D1 proteins in breast ductal carcinoma insitu. *Pathol Int.* 2001; 51(2):94-9
125. Hwang TS, Han HS, Hang YC, Lee HJ, poik NS. Prognostic value of combined analysis of Cyclin D1 and ER status in breast cancer patients. *Pathol. Int* 2003; 53(2) 74-80
126. Kenny FS, Hui R, Musgrove EA, Gee JM, Blamey RW, Nicholson RI, Sutherland RL, Robertson JF. Overexpression of cyclin D1 messenger RNA predicts for poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer. 1999; 5(8):2069-76.
127. G Yılmaz, P Geyik, Ö Uluoğlu, Belirgin intraduktal komponent içeren invaziv duktal meme karsinomlarında immünohistokimyasal yöntemle araştırılan katepsin d, siklin d1 ve timidin kinaz 1 ekspresyonunun prognostik önemi, *Gazi Tıp Dergisi / Gazi Medical Journal* 2008: Cilt 19: Sayı 3: 112-20
128. Altinyollar H, Berberoğlu U, Gülben K, Irkin F. The correlation of extranodal invasion with other prognostic parameters in lymph node positive breast cancer. *J Surg Oncol.* 2007 Jun 1; 95(7):567-71.
129. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Dar AR, Venkatesan VM, Stitt L, Radwan JS. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jun 1; 38(3):551-9.
130. Aziz S, Pervez S, Khan S, Kayani N, Rahbar M. Immunohistochemical cathepsin-D expression in breast cancer: correlation with established pathological parameters and survival. *Pathol Res Pract.* 2001; 197(8):551-7.
131. Zheng W-Q, Looi L-M, Cheah P-L. A comparison of the pattern of cathepsin D expression in fibroadenoma, fibrocystic diseases, preinvasive and invasive ductal breast carcinoma. *Pathology* 1999; 34:247-251.
132. Tetu B, Brisson J, Wang CS, et al. Expression of cathepsin D, stromelysin-3, and urokinase by reactive stromal cells on breast carcinoma prognosis. *Cancer* 2001; 92: 2957-2964.

133. Henry JA, McCarthy AL, Angus B, et al. Prognostic significance of the estrogen-regulated protein, cathepsin D, in breast cancer: an immunohistochemical study. *Cancer* 1990; 65: 265-271.
134. Raju U, Crissman JD, Zarbo RJ, et al. Epitheliosis of the breast: an immunohistochemical characterization and comparison to malignant intraductal proliferations of the breast. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:939-947.
135. Winstanley JHR, Leinster SJ, Cooke TG, et al. Prognostic significance of cathepsin-D in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1993;67: 767-772.
136. Zhao H, Morimoto T, Sasa M, Tanaka T, Izumi K. Immunohistochemical expression of uPA, PAI-1, cathepsin D and apoptotic cells in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer*. 2002; 9: 118-126.
137. Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgoulis V, Kittas C. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin-D. *Anticancer Res*. 2001; 21: 2207-212.
138. Xu L, Shen Z, Zhu W. The expression of Cath- D, c-erbB-2 and EGFR in breast cancer and its correlation to lymphatic metastasis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1995;17: 60-63.
139. Ö Canöz, S Soyuer, H Akgün, K Deniz, M Özkan, C Küçük, F Öztürk. Meme kanserinde immünohistokimyasal olarak cathepsin-d ekspresyonu: diğer prognostik faktörlerle ve sağkalımla ilişkisi erciyes tıp dergisi (Erciyes medical journal) 26 (4):2004; 178-185

## **10.TEŞEKKÜR**

*İhtisas süremi her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lema Tavlı olmak üzere, tez hocam Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Osman Yılmaz, Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk, Yrd. Doç. Dr. Hatice Toy ve tezimi hazırlamamdaki yardımları için Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen'e, ayrıca istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Mehmet Uyar ve Dr. Deniz Karasoy'a, asistan arkadaşlarıma, tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan anne ve babama, desteğini her zaman hissettiğim eşim Evrim'e ve kızlarım Zeynep Defne ile Ayşe İpek'e de teşekkür ederim.*

**Dr. Özgür Külahcı**